

# Acta Genetica et Statistica Medica

174

QH  
431  
A18

Condidit: Gunnar Dahlberg †

## REDACTORES:

L. van Bogaert  
AnversR. Ceppellini  
TorinoA. Franceschetti  
GenèveF. J. Kallmann  
New YorkH. Nachtsheim  
BerlinJ. V. Neel  
Ann Arbor, Mich.A. Polman †  
GroningenJ. A. Fraser Roberts  
LondonR. Turpin  
ParisJ. A. Böök  
UppsalaT. Kemp  
KøbenhavnJ. Mohr  
Oslo

## EDITORES ET COLLABORATORES:

A. C. Allison, Oxford  
A. G. Bearn, New York  
J. W. Bruins, Deventer  
L. L. Cavalli-Sforza, Parma  
E. Essen-Möller, Lund  
J. François, Gand  
F. C. Fraser, Montreal  
N. Freire-Maia, Curitiba  
J. Frézal, Paris  
T. Furuhashi, Tokyo  
R. Grubb, Lund  
A. Hässig, Bern  
K. Henningsen, København  
K. Hilden, Helsinki

J. Huizinga, Utrecht  
D. Klein, Genève  
P. C. Koller, London  
M. Lamy, Paris  
C. A. Larson, Lund  
T. Larsson, Stockholm  
H. Lehmann, London  
J. Lejeune, Paris  
P. Levine, Raritan, N. J.  
F. Mainx, Wien  
A. E. Maurant, London  
G. B. Oakland, Ottawa  
F. Osborn, New York  
P. O. Pedersen, København

U. Pfändler, La Chaux-de-Fonds  
S. Refsum, Oslo  
L. D. Sanghvi, Bombay  
B. Sekla, Praha  
M. Siniscalco, Napoli  
T. Sjögren, Stockholm  
E. T. O. Slater, London  
M. A. Soliman, Cairo  
A. C. Stevenson, Belfast  
E. Strömberg, Aarhus  
J. Sutter, Paris  
F. Vogel, Berlin  
N. Ford Walker, Toronto  
Ø. Ødegård, Oslo

## SECRETARIUS:

M. Hauge, København

Index rerum et Index autorum ad Vol. 11



Vol. 11

1961

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.  
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, diesen Band oder Teile  
daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.



Copyright 1961 by S. Karger AG., Basel

Printed in Switzerland

Clichés: Abereg-Steiner & Cie., AG., Bern, und Steiner & Cie., AG., Basel

Druck: Lüdin AG., Liestal



# Acta Genetica et Statistica Medica

Condidit: Gunnar Dahlberg †

## REDACTORES:

L. van Bogaert  
Anvers

F. J. Kallmann  
New York

A. Polman †  
Groningen

J. A. Böök  
Uppsala

R. Ceppellini  
Milano

H. Nachtsheim  
Berlin

J. A. Fraser Roberts  
London

T. Kemp  
København

A. Franceschetti  
Genève

J. V. Neel  
Ann Arbor, Mich.

R. Turpin  
Paris

J. Mohr  
Oslo

## EDITORES ET COLLABORATORES:

A. C. Allison, Oxford  
A. G. Bearn, New York  
J. W. Bruins, Deventer  
L. L. Cavalli-Sforza, Parma  
E. Essen-Möller, Lund  
N. Ford Walker, Toronto  
J. François, Gand  
F. C. Fraser, Montreal  
N. Freire-Maia, Curitiba  
J. Frézal, Paris  
T. Furuhashi, Tokyo  
R. Grubb, Lund  
A. Hässig, Bern  
K. Henningsen, København

K. Hilden, Helsinki  
J. Huizinga, Utrecht  
D. Klein, Genève  
P. C. Koller, London  
M. Lamy, Paris  
C. A. Larson, Lund  
T. Larsson, Stockholm  
H. Lehmann, London  
J. Lejeune, Paris  
P. Levine, Raritan, N. J.  
F. Mainx, Wien  
A. E. Maurant, London  
G. B. Oakland, Ottawa  
Ø. Ødegård, Oslo

F. Osborn, New York  
P. O. Pedersen, København  
U. Pfändler, La Chaux-de-Fonds  
S. Refsum, Oslo  
L. D. Sanghvi, Bombay  
B. Sekla, Praha  
M. Siniscalco, Napoli  
T. Sjögren, Stockholm  
E. T. O. Slater, London  
M. A. Soliman, Cairo  
A. C. Stevenson, Belfast  
E. Strömberg, Aarhus  
J. Sutter, Paris  
F. Vogel, Berlin

## SECRETARIUS:

M. Hauge, København



Vol. 11, No. 1

1961

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK



## INDEX

GAMMACK, D. B.; HUEHNS, E. R.; LEHMANN, H. and SHOOTER, E. M., London	The Abnormal Polypeptide Chains in a Number of Haemoglobin Variants . . . . .	1
ZERBIN-RÜDIN, E., München	Fertilität und Nachkommenzahl von einmal consanguin und einmal nichtconsanguin verheirateten Probanden . . . . .	17
HELMBOLD, W. und Mitarbeiter	Sammelstatistik zur Prüfung auf Korrelationen zwischen dem weiblichen Genitalcarcinom und dem ABO- und Rhesus-System . . . . .	29
BLEHOVÁ, B.; ČÍŽKOVÁ-PISAROVÍČOVÁ, J.; HYNIE, J.; SEKLA, B. and STÁRKA, L., Prague	A Contribution to the Genetic Problem of Adrenogenital Syndrome . . . . .	52
CRUZ-COKE, R., Santiago, Chile	A Genetic Study of Blood Pressure in Chronic Pyelonephritis . . . . .	58
PEDERSEN, H., Copenhagen	The Distribution of the ABO-Blood Groups in the Danish Population . . . . .	65
GOLDSCHMIDT, E., Copenhagen	Variations in the ABO Blood Group Distribution in Denmark . . . . .	85

"Acta Genetica et Statistica Medica" is issued quarterly. Each issue has approximately 96 pages. The annual subscription rate is Swiss francs 56.- (postage included).

No fees are paid for contributions, but authors will receive 50 reprints of their articles free of charge. Additional reprints, if desired, will be supplied at a special rate. The cost of blocks will be borne by the publishers, provided the figures and graphs are submitted in a form suitable for reproduction and do not exceed a reasonable number. Otherwise the author, after due notification, will be charged with the additional cost.

"Acta Genetica et Statistica Medica" is open to all original contributions within the field of human genetics. Papers may be written in either English, German or French; each paper will be provided with a short summary in these three languages. Articles ought to be as concise as possible; only in special cases will they be allowed to exceed 10 printed pages.

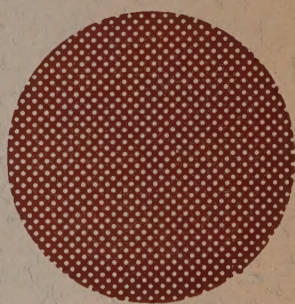
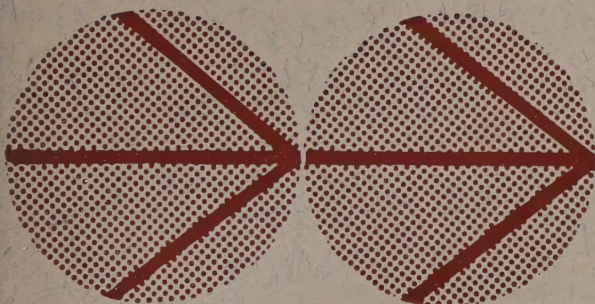
Manuscripts should be sent to the Editorial Secretary, The University Institute of Human Genetics, Tagensvej 14, Copenhagen N, Denmark. - Corrected proofs, review copies and enquiries concerning subscriptions and advertisements are to be sent to the publishers, S. Karger, Ltd., Arnold Böcklinstrasse 25, Basel, Switzerland.

«Acta Genetica et Statistica Medica» erscheint vierteljährlich in Heften von ca. 96 Seiten. Der jährliche Abonnementspreis beträgt sFr. 56.- plus Porto. Mitarbeiter erhalten an Stelle eines Honorars 50 kostenlose Sonderdrucke ihrer Arbeit; weitere Sonderdrucke werden gegen Berechnung geliefert. Die Herstellungskosten für Clichés übernimmt der Verlag, vorausgesetzt, daß reproduktionsfähige Vorlagen geliefert werden und die Zahl der Abbildungen das notwendige Maß nicht überschreitet. Andernfalls gehen die Mehrkosten zu Lasten des Autors, der rechtzeitig davon in Kenntnis gesetzt wird.

«Acta Genetica et Statistica Medica» veröffentlicht Originalbeiträge auf dem Gebiet der menschlichen Vererbungslehre. Die Arbeiten können in deutscher, englischer oder französischer Sprache eingereicht werden; ohne Rücksicht auf die Publikationssprache wird jede Arbeit mit einer kurzen englischen Zusammenfassung versehen. Die Autoren werden gebeten, ihre Arbeiten so kurz wie möglich zu halten; nur in Ausnahmefällen soll ihre Länge 10 Druckseiten überschreiten.

Manuskripte sind an den Redaktions-Sekretär, Universitäts-Institut für menschliche Vererbungslehre, Tagensvej 14, Kopenhagen N, Dänemark zu senden. - Korrigierte Fahren, Rezensionsexemplare sowie Anfragen betr. Abonnements und Inserate sind an den Verlag S. KARGER AG., Arnold Böcklinstraße 25, Basel, Schweiz, zu richten.





# **BOEING 707** *Jet* **INTERCONTINENTAL**

**Jetzt 11 mal wöchentlich  
nach Nordamerika!**

Täglich nonstop	ab Frankfurt	14.30 h
	an New York	17.00 h*
Dienstags und sonnabends	ab Frankfurt	11.15 h
über Paris - Montreal	an San Francisco	19.05 h*
Montags und sonnabends nonstop	ab Frankfurt	15.00 h
	an Chicago	17.35 h*

**Now 11 weekly flights to  
Northamerica!**

Daily nonstop	from Frankfurt	14.30 h
	in New York	17.00 h*
Monday and Friday	from Frankfurt	11.15 h
via Paris - Montreal	in San Francisco	19.05 h*
Wednesday and Saturday nonstop	from Frankfurt	15.00 h
	in Chicago	17.35 h*

**Buchen Sie Ihren Flug mit LUFTHANSA Boeing 707.**  
Ihr IATA-Reisebüro berät Sie gern. \*Ortszeit

**Book your flight with LUFTHANSA Boeing 707.**  
Your IATA travel bureau will be pleased to serve you.

\*local time



# **LUFTHANSA**



# Fortschritte der Geburtshilfe und Gynäkologie Advances in Obstetrics and Gynaecology

Herausgegeben von / edited by A. REIST, Zürich

Vol. 11

## Zum Problem der Toxoplasmose The Problem of Toxoplasmosis

Index

VI + 90 p., 10 fig., 4 tab. 1960. sFr. 17.70  
(«Bibliotheca Gynaecologica» Fasc. 22)

W. ROTH, Basel

### Die Laboratoriumsdiagnostik der Toxoplasmose

A. Einleitung – B. Das *Toxoplasma gondii* – C. Der Erregernachweis – D. Die serologischen Methoden. 1. Der Neutralisationstest am Kaninchen – 2. Die Komplementbindungsreaktion – 3. Der Toxoplasmin-Hauttest – 4. Der Dye-Test nach Sabin-Feldmann – 5. Die Interpretation der serologischen Reaktionen – E. Epidemiologie – 1. Der Ausfall der serologischen Reaktionen bei der gesunden Bevölkerung – 2. Die Infektionsquelle – 3. Der Infektionsweg – 4. Die intrauterine Infektion – F. Schlußfolgerungen und Zusammenfassung – Summary – Résumé – Literatur.

JOSEPH A. ČECH and OTTO JÍROWEC, Prague

### The Importance of Latent Maternal Infection with *Toxoplasma* in Obstetrics

I. Introduction – II. General Consideration in the Laboratory Diagnosis of Toxoplasma Infection – III. Plan of Study – IV. Technique of Toxoplasmin Testing. The Specificity of the IDT – V. The Incidence of Positive IDTs in the Normal Population – VI. Analysis of Results with IDT in Women with Repeated Miscarriages, Delivery of a Still-born Infant, Premature Delivery, Birth of an Infant with a Congenital Abnormality etc. – A. Toxoplasmin-positive Women – B. Toxoplasmin-negative Women – VII. Therapy of Toxoplasmosis During Pregnancy – Blood Groups and Rh Signs – Results – Length of Hospitalization – Supplementary Treatment – VIII. The Initiation of Therapy and the End of Pregnancy with Reference to Loss of Amniotic Fluid, the Method of Birth and the Dose of Daraprim – IX. Histopathology of the Placenta, Membranes and Foetal Damage – X. Discussion – XI. The Importance of Toxoplasmic Infection in Prenatal Care – XII. Summary – Résumé – Zusammenfassung – References



BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

117715

From the Department of Biochemistry, University College, London,  
and the Department of Pathology, St. Bartholomew's Hospital, London

## THE ABNORMAL POLYPEPTIDE CHAINS IN A NUMBER OF HAEMOGLOBIN VARIANTS

By D. B. GAMMACK, E. R. HUEHNS<sup>1</sup>, H. LEHMANN  
and E. M. SHOOTER

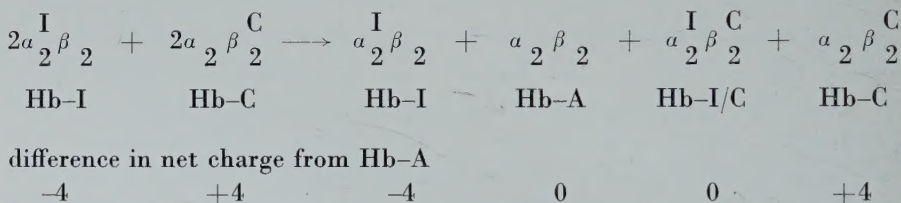
There is now good evidence that the synthesis of the two types of polypeptide chain of which the molecule of normal adult haemoglobin is composed, the so called  $\alpha$ - and  $\beta$ -chains, are determined by separate pairs of genes. The appearance of an abnormal haemoglobin in which the composition of either  $\alpha$ - or  $\beta$ -chains or of both are altered indicates that one or more mutations have occurred in the genes controlling haemoglobin synthesis. Thus the identification of the altered chains in a haemoglobin variant is essential in the study of the inheritance of this protein. Two methods are now available for this purpose. The first, the finger printing technique, was devised by *Ingram* (1958) and depends on locating the peptides from tryptic hydrolysates of the separated  $\alpha$ - and  $\beta$ -chains of an abnormal haemoglobin which differ from those obtained from the separated chains of Hb-A. The other method introduced by *Itano* and *Singer* (1958) makes use of the fact that the haemoglobin molecule dissociates at acid pH into two unlike subunits which can then, on subsequent neutralisation of the acid solution, combine with subunits from a second haemoglobin to form hybrid haemoglobin molecules.

Using the first technique it has been shown that haemoglobins S and C (*Hunt and Ingram*, 1958), D $_{\beta}$  (*Benzer, Ingram and Lehmann*, 1958), and E (*Hunt and Ingram*, 1959) and the G of *Hill and Schwartz* (1959) now called G<sub>San José</sub> (G<sub>Sa</sub>) are abnormal in their  $\beta$ -chains whereas haemoglobins D $_{\alpha}$  (*Benzer et al.*, 1958) and I (*Murayama and Ingram*, 1959) are abnormal in their  $\alpha$ -chains. In this way *Jones, Schroeder, Balog and Vinograd* (1959) have also shown that Hb-H consists only of  $\beta$ -chains and has a molecular formula  $\beta_4$ .

<sup>1</sup> Beit Memorial Fellow.



In the second method, termed the "hybridisation method" new haemoglobin species or hybrids form if one of the haemoglobins has abnormal  $\alpha$ -chains and the other abnormal  $\beta$ -chains but not if they both have the abnormality in the same chain. It therefore depends on having an abnormal haemoglobin which is known to be abnormal in its  $\alpha$ -chains and another known to be abnormal in its  $\beta$ -chains. If two haemoglobins with abnormal  $\beta$ -chains, as for example Hb-S ( $\alpha_2\beta_2^S$ ) and Hb-C ( $\alpha_2\beta_2^C$ ) are hybridised only exchange of the common  $\alpha_2$  subunit occurs and no new species appear (*Itano and Singer, 1958; Vinograd, Hutchinson and Schroeder, 1959*). However, when one haemoglobin has abnormal  $\alpha$ -chains (e.g. Hb-I) and the other abnormal  $\beta$ -chains (e.g. Hb-C) two hybrid species form by the combination of the normal  $\alpha_2$  and  $\beta_2$  subunits and, of the abnormal subunits of the two haemoglobins, thus



Although in this instance the doubly abnormal hybrid Hb-I/C has the same net charge as Hb-A other combinations of abnormal subunits do not, and the doubly abnormal hybrid may then be distinguished from Hb-A and the parent haemoglobins by electrophoresis. *Jones et al. (1959)* have confirmed that Hb-H has normal  $\beta$ -chains by hybridisation experiments and *Jones, Schroeder and Vinograd (1959)* have pointed out that Hb-H can therefore be used instead of a haemoglobin with abnormal  $\alpha$ -chains to form hybrids with abnormal  $\beta$ -chain haemoglobins. Here Hb-H acts as a normal  $\beta_2$  subunit donor to produce Hb-A by combination with the normal  $\alpha_2$  subunits of the abnormal  $\beta$ -chain haemoglobin. In contrast no Hb-A is formed when Hb-H is hybridised with a haemoglobin which has normal  $\beta$ -chains.

*Itano, Singer and Robinson (1959)* using this method have found that Hb-D (*Itano, 1951*) and Hb-J (*Thorup, Itano, Wheby and Leavell, 1956*) have abnormal  $\beta$ -chains whilst Hb-I (*Rucknagel, Page and Jensen, 1955; Schwartz, Atwater, Reppingen and Tocantins, 1957*) and Hb-Hopkins 2 (*Smith and Torbert, 1958*) have abnormal  $\alpha$ -chains.

A method for the detection of hybrid haemoglobins by electrophoresis in starch gel has recently been described (*Gammack, Huehns, Lehmann and*



Shooter, 1960; Gammack, Huehns, Shooter and Gerald, in press) and this micro-scale technique requires only milligram quantities of haemoglobin. The use of this procedure has now made it possible to determine the identity of the abnormal chains in a number of other haemoglobin variants and to compare the frequency with which haemoglobins with abnormal  $\alpha$ - and abnormal  $\beta$ -chains occur.

### Materials and Methods

*Preparation of haemoglobin solutions.* The method of Singer, Chernoff and Singer (1957) was used. All the experiments described were made with carbonmonoxyhaemoglobins.

*Starch block electrophoresis.* Followed the procedure due to Kunkel (1954).

*Hybridisation experiments.* These followed the method described by Gammack *et al.* (1960) which is a micro-scale adaptation of that described by Itano and Robinson (1959). For example in the hybridisation of Hb-I with Hb-C the Hb-I was first separated from Hb-A by starch block electrophoresis, the Hb-I zone eluted with 0.02 *M* NaCl, the solution concentrated *in vacuo* in the cold, dialysed against 0.2 *M* NaCl and the haemoglobin concentration finally adjusted to 3%. 40  $\mu$ l of this solution was mixed with 40  $\mu$ l of a 3% solution of Hb-C and the mixture divided into two equal volumes. To one half of the mixture was added an equal volume of sodium acetate buffer of pH 4.7 and ionic strength (*I*) 0.2 and to the other half an equal volume of a phosphate buffer of pH 6.8 and *I* 0.02. These solutions became the dissociated and recombined mixture, and the control mixture respectively. Both solutions were stood for 4 hours at 4°C and then dialysed separately in  $\frac{1}{4}$  ins. dialysis tubing against two 1 litre lots of the CO-saturated phosphate buffer of pH 6.8 for twenty hours. When the original haemoglobin solution was less concentrated than 3% the pH was adjusted to 4.7 either by the addition of one tenth volume of acetate buffer of *I* 2.0 or a proportionate volume of buffer of intermediate ionic strength.

*Starch gel electrophoresis.* These analyses were carried out using "Connaught" starch (obtained from Arnold E. Horwell, London) in either the discontinuous buffer system (Poulik, 1957) or in phosphate buffer pH 7.4 (Gammack *et al.*, 1960).

Haemoglobin zones were stained by reaction with benzidine or o-dianisidine and  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Owen, Silberman and Got, 1958). Napthalene black was used as protein stain.

### Results

*Control hybridisation experiments.* In order to test the microscale hybridisation procedure two control hybridisation experiments were carried out.

(a) *Hybridisation of Hb-I with Hb-C.* The first, using Hb-I and Hb-C was chosen partly because the identity of the abnormal chain in both haemoglobins has been determined by chemical methods and also because *Itano and Robinson* (1959) have described this hybridisation experiment in detail. Two specimens of Hb-I were used, one was isolated from the haemolysate from the same Hb-I trait carrier as was used by *Murayama and Ingram* (1959). These authors have shown using finger printing techniques that Hb-I has abnormal  $\alpha$ -chains in contrast to Hb-C which has abnormal  $\beta$ -chains.

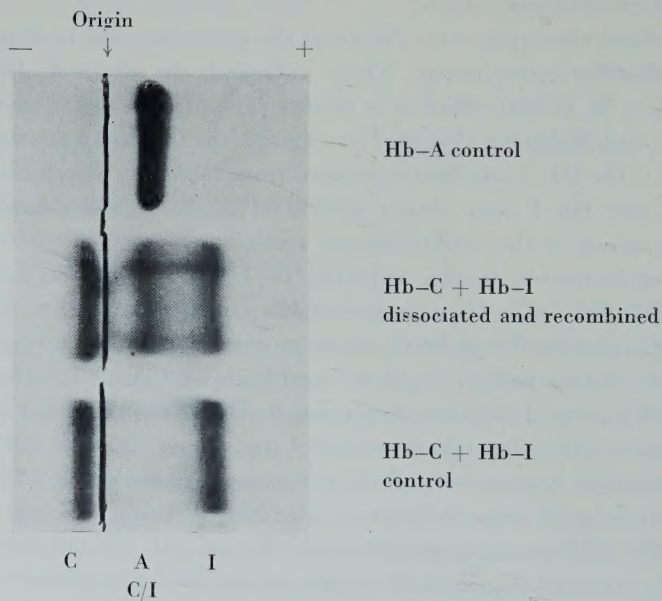


Fig. 1a

Hybridisation of Hb-I with Hb-C. Phosphate buffer, gel pH 7.4; benzidine stain

The starch gel analysis of the hybridised mixture of isolated Hb-I with Hb-C (Fig. 1a) revealed a new haemoglobin zone, not present in the control mixture, which migrated in the position of Hb-A. This result therefore agrees with the findings of *Itano and Robinson* (1959) and indicates that the combination of the small scale hybridisation procedure and the starch gel analysis is an equally valid method for the formation and detection of hybrid haemoglobins.



(b) *Hybridisation of Hb-E with Hb-H*. Further verification of the method has been obtained by hybridising Hb-H with the same sample of Hb-E shown by *Hunt and Ingram* (1959) to be abnormal in its  $\beta$ -chains. In this experiment an extra zone appeared in the starch gel analysis of the dissociated and recombined mixture migrating at the same rate as Hb-A (Fig. 1b).

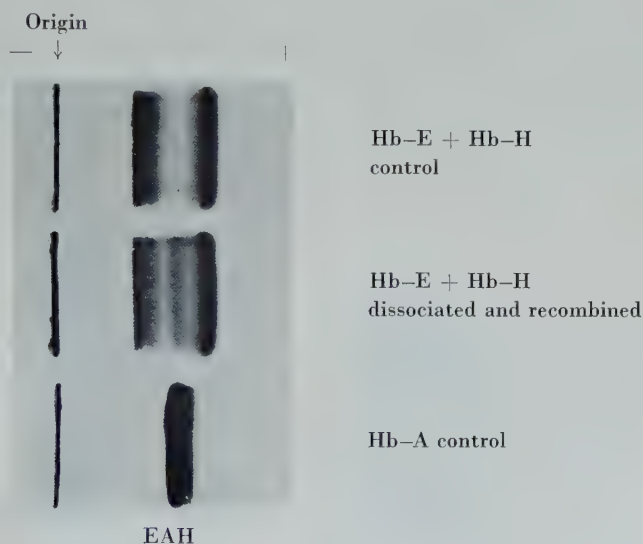
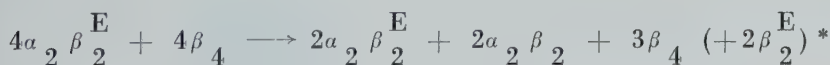


Fig. 1b

Hybridisation of Hb-E with Hb-H. Discontinuous buffer system; o-dianisidine stain.

The newly formed Hb-A results from the combination of  $\beta_2$  subunits from Hb-H with the normal  $\alpha_2$  subunits of Hb-E.



\* The fate of the  $\beta_2^E$  subunits is not known.

### Identification of the abnormal chain in a number of haemoglobins

The aberrant chains in a number of abnormal haemoglobins have been determined by hybridisation experiments with, in the first instance, Hb-S or Hb-C, known to be abnormal in their  $\beta$ -chain and with the  $\alpha$ -chain variant Hb-I. Certain subsequent hybridisations have used Hb-G<sub>Ib</sub> (*Gammack et al.*, 1960) confirmed in this work as an  $\alpha$ -chain variant and Hb-J<sub>Trinidad</sub> (J<sub>Tr</sub>) now shown to be a  $\beta$ -chain variant. However,

owing to the scarcity of  $\alpha$ -chain variants, hybridisations have also been carried out with Hb-H in order to obtain a positive identification of a  $\beta$ -chain abnormality.

(a) *Hybridisations with three samples of Hb-D.* Samples of Hb-D from the Punjab (Hb-D <sub>$\gamma$</sub> , Benzer, Ingram and Lehmann, 1958) from Cyprus (Hb-DCy) and from Frankfurt (Hb-D<sub>Fr</sub>, Martin, Heupke, Pfeleiderer and Wörner, 1960) have been hybridised with Hb-S and Hb-G<sub>Ib</sub>. No new electrophoretic species were detected in hybridisation with Hb-S but the hybridisation of each Hb-D with Hb-G<sub>Ib</sub> produced a new haemoglobin species migrating in the position of Hb-C and a zone of increased intensity in the position of Hb-A (Fig. 2). Hb-D and Hb-G<sub>Ib</sub> both differ from

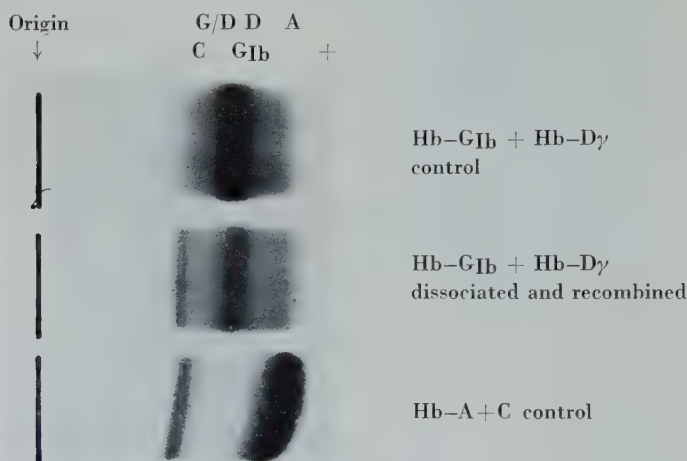
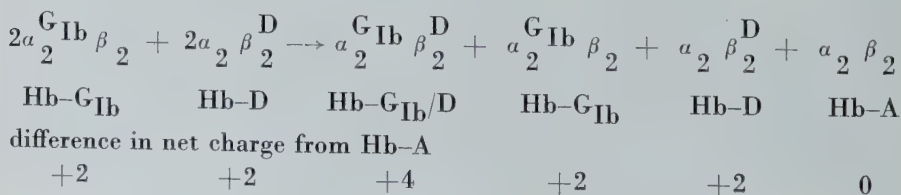


Fig. 2

Hybridisation of Hb-D <sub>$\gamma$</sub>  with Hb-S. Discontinuous buffer system; o-dianisidine stain

Hb-A in net charge by +2, the difference for Hb-G<sub>Ib</sub> being located in the abnormal  $\alpha_2^{G_{Ib}}$  subunit. Thus a hybrid molecule which differs in net charge from Hb-A by +4 and therefore migrates like Hb-C can only be formed if the two extra positive charges of the Hb-D molecules are located on the  $\beta_2$  subunits.





The detection in these experiments of hybrid haemoglobins with the mobilities of Hb-A and Hb-C therefore suggests that all three Hb-D samples have abnormal  $\beta$ -chains.

(b) *Hybridisations with samples of Hb-G.* The identity of the abnormal chain in three specimens of Hb-G has already been reported. Thus Hb-G<sub>SA</sub> (Schwartz *et al.*, 1957) has abnormal  $\beta$ -chains whilst Hb-G<sub>Bristol</sub> (G<sub>Br</sub>) (Raper, Gammack, Huehns and Shooter, 1960) and Hb-G<sub>IB</sub> (Gammack *et al.*, in press) have abnormal  $\alpha$ -chains. Whilst the previous work showed that Hb-G<sub>IB</sub> formed hybrids with Hb-S the hybridisation with Hb-I (Fig. 3)

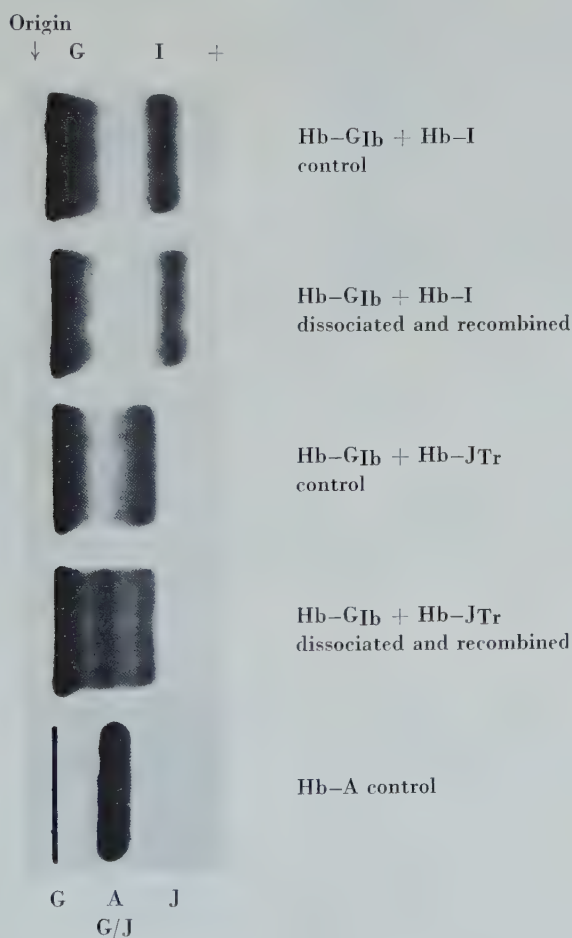


Fig. 3

Hybridisation of Hb-G<sub>IB</sub> with Hb-I and Hb-JTr. Phosphate buffer, gel pH 7.4; benzidine stain

produced no new haemoglobin species. Hb-G<sub>Ib</sub> has therefore a common subunit with Hb-I, i.e. the  $\beta_2$  subunit, and an abnormal subunit ( $\alpha_2^{G_{Ib}}$ ) in place of the normal  $\alpha_2$  subunit, of Hb-S and its molecular formula must be  $\alpha_2^{G_{Ib}}\beta_2$ .

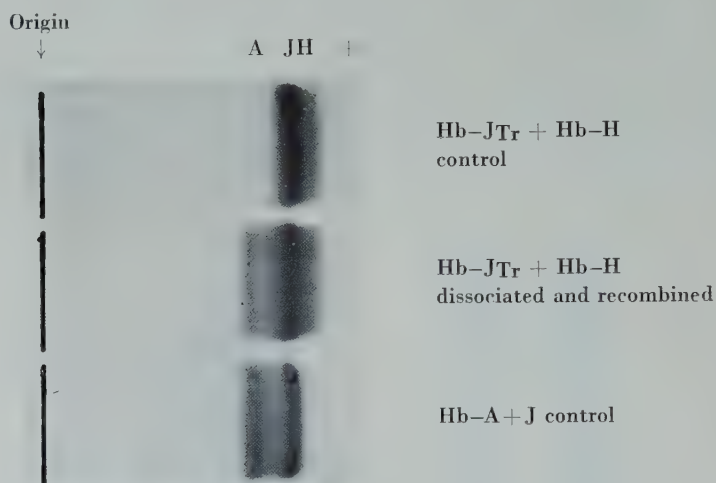


Fig. 4

Hybridisation of Hb-J<sub>Tr</sub> with Hb-H. Discontinuous buffer system; o-dianidine stain

The single specimen of Hb-G (Hb-G<sub>Azuakoli</sub> or Hb-G<sub>Az</sub>) found in the survey reported by *Lehmann and Nwokolo* (1959) also has abnormal  $\alpha$ -chains since a new haemoglobin zone migrating slower than Hb-C was formed in a hybridisation with Hb-C. On the other hand the original sample of Hb-G<sub>Accra</sub> (G<sub>Ac</sub>), did not form hybrids with Hb-S or Hb-J<sub>Tr</sub>, but formed hybrids with Hb-G<sub>Ib</sub>. In addition a sample of Hb-G from a Chinese did not form hybrids with Hb-J<sub>Tr</sub> but did produce Hb-A when hybridised with Hb-H, these two therefore have abnormal  $\beta$ -chains.

(c) *Hybridisations with three samples of Hb-J and with Hb-N.* Samples of Hb-J from Trinidad (Hb-J<sub>Tr</sub>), Jamaica (Hb-J<sub>Ja</sub>, *Went and MacIver*, 1959) and from Ireland (Hb-J<sub>Ir</sub>) have been hybridised with Hb-S and Hb-H and the experiments with Hb-J<sub>Tr</sub> are typical of all three. No new species were found in hybridisation with Hb-S. With Hb-G<sub>Ib</sub> a new haemoglobin zone appeared in the Hb-A position (Fig. 3) and with Hb-H, each Hb-J produced Hb-A (Fig. 4). These Hb-J's have therefore normal  $\alpha$ -chains and abnormal  $\beta$ -chains. The experiments, with the sample of Hb-N isolated from the haemolysate of an individual with haemoglobin N



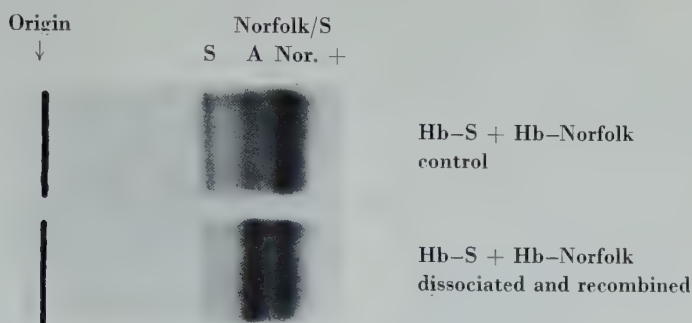


Fig. 5a

Hybridisation of Hb-Norfolk with Hb-S. Discontinuous buffer system; o-dianisidine stain

trait followed a similar pattern as with Hb-J from which it can be concluded that Hb-N also has abnormal  $\beta$ -chains.

(d) *Hybridisation with Hb-Norfolk*. Hb-Norfolk isolated from a trait carrier (Ager, Lehmann and Vella, 1958) contained a small quantity of Hb-A. The dissociated and recombined mixture of Hb-Norfolk and Hb-S showed a marked increase in the haemoglobin zone in the Hb-A position compared with the control mixture (Fig. 5a). Since Hb-Norfolk differs from Hb-A in net charge by approximately  $-2$  and Hb-S by  $+2$  the doubly abnormal hybrid Hb-Norfolk/S would be expected to have the same charge and therefore the same electrophoretic mobility as Hb-A (cf. the hybridisation of Hb-I and Hb-C). Thus the increase in the component with the mobility of Hb-A would be due to the formation of Hb-A and Hb-Norfolk/S, indicating that Hb-Norfolk has abnormal  $\alpha$ -chains.

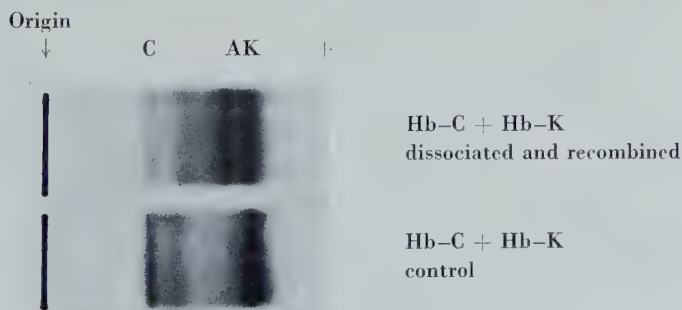


Fig. 5b

Hybridisation of Hb-K with Hb-C and Hb-JTr. Discontinuous buffer system; o-dianisidine stain

(e) *Hybridisations with Hb-K*. Hb-K free from Hb-A was obtained from the Hb-K trait haemolysate (*Ager and Lehmann, 1957*) by twice repeated starch block electrophoresis. The hybridisation of Hb-K with Hb-J<sub>Tr</sub> produced Hb-A as well as a poorly defined zone moving ahead of the K-J<sub>Tr</sub> band. This result was suggestive of Hb-K having abnormal  $\alpha$ -chains and forming with Hb-J<sub>Tr</sub> two hybrid haemoglobins, Hb-A and the doubly abnormal hybrid Hb-K/J<sub>Tr</sub> whose net negative charge and therefore migration rate is greater than that of either Hb-K or Hb-J<sub>Tr</sub>. The formation of Hb-A on hybridisation with a known  $\beta$ -chain variant was confirmed using Hb-C, however the detection of the hybrid Hb-K/C with an expected mobility in the Hb-S region was obscured by the presence of a haemoglobin zone in this position in the unhybridised control (Fig. 5b). Nevertheless it can be concluded that Hb-K has abnormal  $\alpha$ -chains.

### Discussion

The identity of the abnormal polypeptide chains of the haemoglobin variants examined in this investigation, as well as those previously determined by other authors are listed in table I. Because it is possible that all haemoglobin subunits may not combine under the experimental conditions chosen, definite conclusions have only been drawn from those experiments in which new haemoglobin species were formed. However, since all the variants of Hb-A used in this work formed hybrids with either a haemoglobin abnormal in the opposite chain or with Hb-H it is likely that the results of experiments in which no new species appear are also valid. The three specimens of Hb-D examined in this work have, like the first known specimen of Hb-D, abnormal  $\beta$ -chains and the same is true for the samples of Hb-J. This does not necessarily mean that all the Hb-D specimens (or all the Hb-J specimens) are identical for *Benzer et al.* (1958) have already shown that two specimens of Hb-D with abnormal  $\beta$ -chains have different chemical structures. The same point emerges from the results on the six specimens of Hb-G. Although these six haemoglobins are sufficiently similar in electrophoretic and chromatographic behaviour to have been identified as Hb-G three of them have abnormal  $\alpha$ -chains and therefore differ from the remaining three which have abnormal  $\beta$ -chains. Clearly the establishment of the identity of a particular haemoglobin will ultimately have to be based on partial amino-acid sequence data.

Two of the haemoglobin variants analysed, Hb-J<sub>Tr</sub> and Hb-N were also found in association with Hb-S, which is known to have abnormal



Table 1 The identity of the abnormal chain in adult haemoglobin variants

Haemoglobin Variant *		Aberrant Chain	Reference
S		$\beta$	<i>Hunt and Ingram</i> (1959)
C		$\beta$	<i>Hunt and Ingram</i> (1959)
D	(1)	$\beta$	<i>Itano and Robinson</i> (1959)
D <sub><math>\alpha</math></sub>	—	$\alpha$	<i>Benzer, Ingram and Lehmann</i> (1958)
D <sub><math>\beta</math></sub>		$\beta$	<i>Benzer, Ingram and Lehmann</i> (1958)
D <sub><math>\gamma</math></sub> (DPunjab)	(2)	$\beta$	This paper
D <sub>Cyprus</sub>		$\beta$	This paper
D <sub>Frankfurt</sub>	(3)	$\beta$	This paper
E		$\beta$	<i>Hunt and Ingram</i> (1959)
G <sub>Accra</sub>	(4)	$\beta$	This paper
G <sub>San José</sub>	(5)	$\beta$	<i>Hill and Schwartz</i> (1959)
G <sub>Chinese</sub>	(6)	$\beta$	This paper
G <sub>Ibadan</sub>	(7)	$\alpha$	<i>Gammack, Huehns, Shooter and Gerald</i> (1960)
G <sub>Bristol</sub>		$\alpha$	<i>Raper, Gammack, Huehns and Shooter</i> (1960)
G <sub>Azuakoli</sub>	(8)	$\alpha$	This paper
I	(9)	$\alpha$	<i>Itano and Robinson</i> (1959)
			<i>Murayama and Ingram</i> (1959)
I	(10)	$\alpha$	<i>Itano and Robinson</i> (1959)
J	(11)	$\beta$	<i>Itano and Robinson</i> (1959)
J <sub>Trinidad</sub>		$\beta$	This paper
J <sub>Ireland</sub>		$\beta$	This paper
J <sub>Jamaica</sub>	(12)	$\beta$	This paper
K	(13)	$\alpha$	This paper
L	(14)	$\beta$	<i>Jones, Lehmann and Schroeder</i> (unpublished)
N	(15)	$\beta$	This paper
O	(16)	$\beta$	<i>Gammack, Huehns, Lehmann and Shooter</i> (unpublished)
P	(17)	$\beta$	<i>Gammack, Huehns, Lehmann and Shooter</i> (unpublished)
Q	(18)	$\alpha$	<i>Jones, Lehmann and Schroeder</i> (unpublished)
Hopkins 2	(19)	$\alpha$	<i>Itano and Robinson</i> (1959)
Norfolk	(20)	$\alpha$	This paper

\* References to origin of sample used in the determination of the aberrant chain if different from that given above.

(1) *Itano* (1951); (2) *Bird and Lehmann* (1956); (3) *Martin, Heupke, Pfeleiderer and Wörner* (1960); (4) *Edington, Lehmann and Schneider* (1955); (5) *Schwartz, Spaet, Zuelzer, Neel, Robinson and Kaufman* (1957); (6) *Lehmann, H.* unpublished; (7) *Shooter, Skinner, Garlick and Barnicot* (1960); (8) *Lehmann and Nwokolo* (1959); (9) *Schwartz, Atwater, Reppinger and Tocantins* (1957); (10) *Rucknagel, Page and Jensen* (1955); (11) *Thorup, Itano, Wheby and Leavell* (1956); (12) *Went and MacIver* (1959); (13) *Ager and Lehmann* (1957); (14) *Ager and Lehmann* (1957); (15) *Ager and Lehmann* (1958); (16) *Ramot, Fisher, Remez, Schneerson, Kahane, Ager and Lehmann* (1960); (17) *Dherte, Lehmann, Vandepitte* (1959); (18) *Vella, Wells, Ager and Lehmann* (1958); (19) *Smith and Torbert* (1958); (20) *Ager, Lehmann and Vella* (1958).

$\beta$ -chains. Other examples of this type of association e.g. sickle-cell haemoglobin C disease and sickle-cell haemoglobin E disease have also been reported. Since *Raper et al.* (1960) have found that when an individual inherits one gene for the formation of abnormal  $\alpha$ -chains and another for abnormal  $\beta$ -chains his haemolysate contains four haemoglobins – the two singly abnormal haemoglobins plus Hb-A and a doubly abnormal haemoglobin – the occurrence of two abnormal haemoglobins by themselves suggests that they must both have the abnormality in the same chain. The present finding of abnormal  $\beta$ -chains in Hb-J<sub>J<sub>a</sub></sub> and Hb-N supports this postulate.

The data in table I confirms that the haemoglobins with abnormal  $\alpha$ -chains are less common than those with abnormal  $\beta$ -chains. Furthermore none of the abnormal  $\alpha$ -chain haemoglobins occur at the higher frequencies associated with certain of the abnormal  $\beta$ -chain haemoglobins such as Hb-S, Hb-C or Hb-E and very few (if any) have been found in the homozygous state. As *Ingram and Stretton* (1959) have pointed out these differences can be traced back to the difference in structure of foetal haemoglobin compared with normal adult haemoglobin. These two haemoglobins have a common pair of  $\alpha$ -chains but different  $\beta$ -chains, those characteristic of foetal haemoglobin being termed  $\gamma$ -chains. Thus in a person carrying an abnormal gene which controls the synthesis of the adult  $\beta$ -chains the abnormal haemoglobin, or disease in the homozygote, is not manifest until two to three months after birth when Hb-A normally replaces Hb-F. On the other hand if the abnormal gene controls  $\alpha$ -chain synthesis the abnormality should be manifest during foetal life and an abnormal foetal haemoglobin of composition  $\alpha_2^x\gamma_2$  should be formed. Such an abnormal foetal Hb  $\alpha_2^D\gamma_2$  has been found in an infant of a mother with the HG-D $\alpha$  trait by *Minnich, Williams, Jones and Klingberg* (1960). If the anomaly is disadvantageous it may well cause disease in the foetus to an extent that intrauterine death occurs. Conversely, therefore, the only abnormal genes controlling  $\alpha$ -chain production, which can be maintained, should be those which are less disadvantageous and as a consequence the number of haemoglobins with abnormal  $\alpha$ -chains will be much less than those with abnormal  $\beta$ -chains and none of them cause any serious disease. This is indeed the case.

On the same basis the thalassaemias should also fall into two groups – those due to limitation of  $\beta$ -chain synthesis and those due to limitation of  $\alpha$ -chain synthesis. The former could be fairly common, and severe disease would not commence until Hb-A normally takes over from Hb-F. Clinically this corresponds to the common type of thalassaemia major in which the



disease does not commence until shortly after birth. This type is therefore presumably caused by a reduced rate of synthesis of completed  $\beta_2$  subunits. The increased Hb-F levels found in some  $\beta$ -chain haemoglobinopathies and in this type of thalassaemia may be a form of compensation by  $\gamma_2$  subunits making up for a deficiency in  $\beta_2$  subunits. In "non-microcythaemic" thalassaemia (Edington and Lehmann, 1955) the mechanism would then be essentially the same but more complete. Reduction in  $\alpha$ -chain synthesis during foetal life gives rise to Hb-"Bart's" ( $\gamma_4$ ) formed by the polymerization of excess  $\gamma$ -chains. (Hunt and Lehmann, 1959; Kekwick and Lehmann, 1960). Similarly in adults Hb-H ( $\beta_4$ ) is formed. Both these abnormal haemoglobins are associated clinically with a mild thalassaemic blood picture. Severe restriction in the rate of synthesis of  $\alpha$ -chains would lead to the formation of a large amount of Hb-"Bart's" during foetal life and possibly to intrauterine death of the foetus. Recently such a case has been reported by Luan Eng and Hie (1960) who found, in a foetus with hydrops foetalis, a fast moving haemoglobin (which was probably Hb-"Bart's") to be the major component. This case supports the above suggestion that  $\alpha$ -chain lesions may affect life *in utero*.

### Summary

The identity of the abnormal polypeptide chain, in a number of haemoglobin variants, has been determined by a microscale hybridisation procedure used in conjunction with analysis in starch gel. Three specimens of Hb-D, three of Hb-J and two specimens of Hb-N have been shown to have abnormal  $\beta$ -chains, whilst specimens of Hb-K and Hb-Norfolk have abnormal  $\alpha$ -chains. Two further examples of Hb-G, with abnormal  $\beta$ -chains and one with abnormal  $\alpha$ -chains are reported. The possible significance of these findings is discussed with reference to the relatively low frequency of haemoglobins with abnormal  $\alpha$ -chains, compared with those with abnormal  $\beta$ -chains.

### Zusammenfassung

Durch eine neu entwickelte Mikromethode, die es gestattet, mit Hilfe von kreuzweiser Kombination von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten vollständige Hb-Moleküle aufzubauen und so zu sehen, ob diese  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten normal sind oder vom normalen Typ abweichen, und eine Stärkegel-Elektrophorese wurde die Identität der abnormen Polypeptidketten bei einer Reihe von Hämoglobinvarianten bestimmt. Bei drei Hb-D-, drei Hb-J- und zwei Hb-N-Proben

konnte man abnorme  $\beta$ -Ketten nachweisen, während sich bei Hb-K und Hb-Norfolk abnorme  $\alpha$ -Ketten zeigten. Daneben wird über zwei weitere Beispiele von Hb-G berichtet: Eines mit abnormen  $\beta$ -, das andere mit abnormen  $\alpha$ -Ketten. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde wurde diskutiert, und es wurde insbesondere darauf hingewiesen, daß Hämoglobine mit abnormen  $\alpha$ -Ketten relativ selten sind im Vergleich zu solchen mit abnormen  $\beta$ -Ketten.

### Résumé

L'identité de la chaîne polypeptique anormale a été déterminée pour un certain nombre de variantes d'hémoglobine à l'aide d'un micro-processus d'hybridisation, employé en même temps qu'une analyse dans un gel d'amidon. Trois échantillons de Hb-D, trois de Hb-J et deux de Hb-N ont montré des chaînes anormales alors que des échantillons de Hb-K et Hb-Norfolk ont des chaînes- $\alpha$  anormales. Les auteurs donnent de nouveaux exemples de Hb-G avec des chaînes- $\beta$  anormales et un avec des chaînes- $\alpha$  pathologiques. La signification des ces constatations est discutée en relation avec la fréquence relativement basse des hémoglobines à chaînes- $\alpha$  anormales par rapport aux chaînes- $\beta$  pathologiques.

### REFERENCES

- Ager, J. A. M. and Lehmann, H.: Haemoglobin K in an East Indian and his family. *Brit. med. J.* 1: 1449 (1957).
- Ager, J. A. M. and Lehmann, H.: Haemoglobin L: A new haemoglobin found in a Punjabi Hindu. *Brit. med. J.* 2: 142 (1957).
- Ager, J. A. M. and Lehmann, H.: Observations on some "fast" haemoglobins: K, J, N and "Bart's". *Brit. med. J.* 1: 929 (1958).
- Ager, J. A. M.; Lehmann, H. and Vella, F.: Haemoglobin "Norfolk": A new haemoglobin found in an English family. *Brit. med. J.* 2: 539 (1958).
- Benzer, S.; Ingram, V. M. and Lehmann, H.: Three varieties of human haemoglobin D. *Nature* 182: 852 (1958).
- Bird, G. W. G. and Lehmann, H.: The finding of haemoglobin D disease in a Sikh. *Man*, 1: 1 (1956).
- Dherte, P.; Lehmann, H. and Vandepitte, J.: Haemoglobin P in a family in the Belgian Congo. *Nature* 184: 1133 (1959).
- Edington, G. M. and Lehmann, H.: Expression of the sickle-cell gene in Africa. *Brit. med. J.* 2: 1328 (1955).
- Edington, G. M.; Lehmann, H. and Schneider, R. G.: Characterization and genetics of haemoglobin G. *Nature* 175: 850 (1955).
- Eng, L. I. L. and Hie, J. B.: A fast moving haemoglobin in hydrops foetalis. *Nature* 185: 698 (1960).



- Gammack, D. B.; Huehns, E. R.; Lehmann, H. and Shooter, E. M.: Starch-gel electrophoresis applied to the detection of hybrid haemoglobins. *Biochem. J.* 76: 55 P (1960).
- Gammack, D. B.; Huehns, E. R.; Shooter, E. M. and Gerald, P. S.: Identification of the abnormal polypeptide chain of haemoglobin G<sup>Ibadan</sup>. *J. Mol. Biol.* (in press.)
- Hill, R. L. and Schwartz, H. C.: A chemical abnormality in haemoglobin G. *Nature* 184: 641 (1959).
- Hunt, J. A. and Ingram, V. M.: Allelomorphism and the chemical differences of the human haemoglobins A, S and C. *Nature* 181: 1062 (1958).
- Hunt, J. A. and Ingram, V. M.: Human haemoglobin E: The chemical effect of gene mutation. *Nature* 184: 870 (1959).
- Hunt, J. A. and Lehmann, H.: Haemoglobin "Bart's": A foetal haemoglobin without  $\alpha$ -chains. *Nature* 184: 872 (1959).
- Ingram, V. M.: Abnormal human haemoglobins. I. The comparison of normal human and sickle cell haemoglobins by "fingerprinting". *Biochim. Biophys. Acta* 28: 539 (1958).
- Ingram, V. M. and Stretton, A. O. W.: Genetic basis of the thalassaemia diseases. *Nature* 184: 1903 (1959).
- Itano, H. A.: A third abnormal hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 37: 775 (1951).
- Itano, H. A. and Robinson, E.: Formation of normal and doubly abnormal haemoglobin by recombination of haemoglobin I with S and C. *Nature* 183: 1799 (1959).
- Itano, H. A. and Singer, S. J.: On dissociation and recombination of human adult hemoglobin A, S and C. *Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.)* 44: 522 (1958).
- Itano, H. A.; Singer, S. J. and Robinson, E.: Chemical and genetical units of the haemoglobin molecule. *Ciba Found. Symp. Biochemistry of Human Genetics*, edited by G. E. W. Wolstenholme and C. M. O'Connor, Churchill (London): 96 (1959).
- Jones, R. T.; Schroeder, W. A.; Balog, J. E. and Vinograd, J. R.: Gross structure of hemoglobin H. *J. Amer. Chem. Soc.* 81: 3161 (1959).
- Jones, R. T.; Schroeder, W. A. and Vinograd, J. R.: Identity of the  $\alpha$ -chains of hemoglobins A and F. *J. Amer. Chem. Soc.* 81: 4749 (1959).
- Kekwick, R. A. and Lehmann, H.: Sedimentation characteristics of the  $\gamma$ -chain haemoglobin (haemoglobin "Bart's"). *Nature* 187: 158 (1960).
- Kunkel, H. G.: Zone electrophoresis. *Methods of Biochemical Analysis*, edited by D. Glick. Interscience Publications (New York): 141 (1954).
- Lehmann, H. and Nuokolo, C.: The river Niger as a barrier in the spread eastwards of haemoglobin C: a survey of haemoglobins in the Ibo. *Nature* 183: 1587 (1959).
- Martin, H.; Heupke, G.; Pfeleiderer, G. and Wörner, W.: Hämoglobin D in einer Frankfurter Familie. *Folia Haemat. (neue Folge)* 4: 233 (1960).
- Murayama, M. and Ingram, V. M.: Comparison of normal adult human haemoglobin with haemoglobin I by "fingerprinting". *Nature* 183: 1798 (1959).
- Minnich, V.; Williams, W. J.; Jones, B. and Klingberg, G.: Changes in the Hemoglobin Pattern during Infancy. VIII. International Congress of Hematology, Tokyo, Abstracts of Scientific Papers: 280 (1960).
- Owen, J. A.; Silberman, H. J. and Got, C.: Detection of haemoglobin, haemoglobin-haptoglobin complexes and other substances with peroxidase activity after zone electrophoresis. *Nature* 182: 1373 (1958).
- Poulik, M. D.: Starch gel electrophoresis in a discontinuous system of buffers. *Nature* 180: 1477 (1957).

- Ramot, B.; Fisher, S.; Remez, D.; Schneerson, R.; Kahane, D.; Ager, J. A. M. and Lehman, H.: Haemoglobin O in an Arab family. Sick-cell haemoglobin O trait. *Brit. med. J.* 2: 1262 (1960).
- Raper, A. B.; Gammack, D. B.; Huehns, E. R. and Shooter, E. M.: Four haemoglobins in one individual. A study of the genetic interaction of Hb-G and Hb-C. *Brit. med. J.* 2: 1257 (1960).
- Rucknagel, D. L.; Page, E. B. and Jensen, W. N.: Hemoglobin I: An inherited hemoglobin anomaly. *Blood* 10: 999 (1955).
- Schwartz, I. R.; Atwater, J.; Repplinger, E. and Tocantins, L. M.: Sickling of erythrocytes with I-A electrophoretic haemoglobin pattern. *Fed. Proc.* 16: 115 (1957).
- Schwartz, H. C.; Spaet, T. H.; Zuelzer, W. W.; Neel, J. V.; Robinson, A. R. and Kaufman, S. F.: Combinations of hemoglobin G, hemoglobin S and thalassemia occurring in one family. *Blood* 12: 238 (1957).
- Singer, K.; Chernoff, A. I. and Singer, L.: Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle-cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. *Blood* 6: 413 (1951).
- Smith, E. W. and Torbert, J. V.: Study of two abnormal hemoglobins with evidence for a new genetic locus for hemoglobin formation. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 102: 38 (1958).
- Shooter, E. M.; Skinner, E. R.; Garlick, T. P. and Barnicot, N. A.: Electrophoretic characterization of haemoglobin G and a new minor component haemoglobin G<sub>2</sub>. *Brit. J. Haemat.* 6: 140 (1960).
- Thorup, O. A.; Itano, H. A.; Wheby, M. and Leavell, B. S.: Hemoglobin J. *Science* (Washington) 123: 889 (1956).
- Vella, F.; Wells, R. H. C.; Ager, J. A. M. and Lehmann, H.: A haemoglobinopathy involving Hb-H and a new (Q) haemoglobin. *Brit. med. J.* 1: 752 (1958).
- Vinograd, J. R.; Hutchinson, W. D. and Schroeder, W. A.: C<sub>14</sub>-hybrids of human hemoglobins. II. The identification of the aberrant chain in human hemoglobin S. *J. Amer. Chem. Soc.* 81: 3168 (1959).
- Went, L. N. and MacIver, J. E.: Sick-cell haemoglobin J disease. *Brit. med. J.* 2: 138 (1959).

Authors' addresses: Drs. D. B. Gammack, E. R. Huehns and E. M. Shooter, Dept. of Biochemistry, University College, London, W. C. 1; Dr. H. Lehmann, Dept. of Pathology, St. Bartholomew's Hospital, London, E. C. 1 (England).



Aus der Genealogisch-demographischen Abteilung des Klinischen Instituts der  
Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, München  
(Max-Planck-Institut)

## FERTILITÄT UND NACHKOMMENZAHL VON EIN- MAL CONSANGUIN UND EINMAL NICHTCONSANGUIN VERHEIRATETEN PROBANDEN

Von EDITH ZERBIN-RÜDIN

Bereits 1875 suchte neben anderen Autoren Darwins Sohn George, der selbst einer Vetter-Basenehe 1. Grades entstammt, festzustellen, ob sich bei den Kindern aus Blutsverwandtenehen krankhafte Erscheinungen wie Blindheit, Taubheit, Geisteskrankheit, Sterilität usw. gehäuft bemerkbar machen. Neuere Arbeiten (*Böök, Orel, Slatis et al., Sutter et Tabah, Zerbin-Rüdin*), griffen das Problem unter günstigeren Arbeitsbedingungen wieder auf und stellten die Ergebnisse an Serien systematisch gesammelter Blutsverwandten-Kinder den Befunden an Kontrollserien oder an der Durchschnittsbevölkerung gegenüber, was übrigens auch *Darwin* bereits versucht hatte.

Wir konnten nun eine Gruppe von 90 Probanden zusammenstellen (64 Männer, 26 Frauen), die außer in consanguiner Ehe noch mindestens einmal in nichtconsanguiner Ehe verheiratet waren. Damit liegen hier die Bedingungen eines Experimentes vor, wie sie zwar im Kreuzungsversuch im Tier- und Pflanzenreich leicht willkürlich geschaffen, beim Menschen aber naturgemäß nur durch Zufall bzw. durch systematische Suche gefunden werden können. Trotz der verhältnismäßig kleinen Zahlen erscheint es uns von Interesse, die Kinder aus beiden Arten genannter Ehen miteinander zu vergleichen.

Insbesondere soll der Versuch unternommen werden, ob sich mittels dieses «Zwei-Ehen-Tests» wie *Darlington* ihn nennt, etwas aussagen läßt über so komplexe und ätiologisch verschiedenartige Phänomene wie Fertilität und Kinderzahl sowie Vitalität der Nachkommen in consanguinen Ehen einerseits und in nichtconsanguinen Ehen andererseits.

Denn in jedem Fall, ob es sich nun um ein einzelnes rezessives Gen oder um einen Faktorenkomplex handelt, werden wir theoretisch damit rechnen können, daß sich gleichartige Allele oder gleich zusammengesetzte Faktorenkomplexe in den Kindern aus nahen Blutsverwandtenehen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit zusammenfinden werden, besonders wenn sie in der Durchschnittsbevölkerung verhältnismäßig selten vorkommen.

Die 90 Probanden wurden gewonnen aus einer Gruppe von 299 systematisch gesammelten und beforschten Vetter-Basenehen und Onkel-Nichtenehen, die zwischen 1875 und 1920 in München geschlossen worden waren. Es handelt sich dabei um eine vorwiegend großstädtische Bevölkerung ohne nennenswerte Inzucht unter den Vorfahren. Die Befunde an diesen 299 nahe consanguinen Eheleuten und ihren Nachkommen wurden bereits ausführlich veröffentlicht.

Für unsere Vergleiche über Sterilität, Kinderzahl usw. kommen zunächst 17 männliche Probanden in Wegfall, weil eine ihrer beiden Ehefrauen (3mal die consanguine und 14mal die nichtconsanguine) bei der Heirat bereits über 40 Jahre alt war und also mit großer Wahrscheinlichkeit infolge ihres Alters keine Kinder mehr hatte; 6 dieser Probanden besaßen übrigens auch in ihrer anderen Ehe mit einer jüngeren Frau keine Kinder. Dagegen blieb nur ein einziger der 47 Probanden mit 2 jüngeren Ehefrauen in beiden Ehen kinderlos. Auch er bleibt für unsere Betrachtungen außer Ansatz.

Desgleichen scheiden 7 Probandinnen aus, da sie bei der Eheschließung mit dem consanguinen (1) oder nichtconsanguinen (6) Ehepartner das 40. Lebensjahr überschritten hatten. Sie besaßen durchwegs aus der früheren Ehe Nachkommen. 2 Probandinnen blieben in beiden, vor dem 40. Lebensjahr geschlossenen Ehen kinderlos und fallen ebenfalls weg.

Wie wir sehen, waren die consanguinen Ehefrauen bei der Heirat viel seltener über 40 Jahre alt als die nichtconsanguinen. Daraus folgert, daß die consanguinen Ehen nicht besonders häufig zur Pflege im Alter oder zur Versorgung verwaister Kinder eingegangen wurden, wie wir ursprünglich vermutet hatten. Die Angabe mehrerer Probanden, daß zur Heirat mit der Cousine «rein sexuelle Gründe» maßgebend gewesen seien, findet in den Zahlen ihre Bestätigung. Finanzielle Erwägungen spielten nur ausnahmsweise eine Rolle, schon deshalb, weil Vermögen meist nicht vorhanden war.

Nach den genannten Abzügen verbleiben noch 63 Probanden (46 Männer und 17 Frauen), die, bzw. deren Frauen, bei sämtlichen Eheschließungen in einem Alter standen, in dem die Geburt von Kindern noch zu erwarten war. Sie verteilen sich auf 57 Ehepaare (52mal Vetter-Base 1. Grades, 5mal Onkel-Nichte), da in 6 Fällen beide consanguine Ehepartner auch eine nicht-



consanguine Ehe schlossen. 36mal stellte die consanguine Ehe die erste Ehe des Probanden dar, 25mal die zweite und 2mal die dritte. 7mal schlossen Proband oder Probandin mehr als eine nichtconsanguine Ehe. Die 3. Ehen sowie eine 4. Ehe sind den 2. Ehen zugerechnet.

Von den 36 consanguinen Erstehen endeten 11 durch Scheidung und 25 durch Tod des Ehepartners, von den 27 nichtconsanguinen Erstehen dagegen nur 1 sicher durch Scheidung. Dies ist methodisch bedingt: Die consanguinen Ehen wurden aus den katholischen Heiratsmatrikeln gewonnen; diese können aber keine Geschiedenen enthalten, sofern sie in erster Ehe katholisch getraut gewesen waren, da die Kirche keine Ehescheidung kennt.

Zunächst fällt auf, daß sich unter allen Ehen zusammen (also blutsverwandten und nichtblutsverwandten) ein fast doppelt so hoher Prozentsatz kinderloser Ehen, nämlich  $31,34 \pm 4,0\%$  findet als in der Durchschnittsbevölkerung mit etwa 10–15%. Dies erklärt sich wohl damit, daß bei einer Auslese von zweimal verheirateten Personen die Wahrscheinlichkeit jeweils einer kinderlosen Ehe erhöht sein dürfte. Ist zum Beispiel die erste Ehe fruchtbar, so besteht für eine 2. Ehe geringere Aussicht auf Nachkommen, sei es, daß die Eheleute bereits in höherem Alter stehen, sei es, daß keine zusätzliche Nachkommenschaft mehr gewünscht wird. Ist umgekehrt die 2. Ehe fruchtbar, so wird die erste meist von kürzerer Dauer und häufig kinderlos gewesen sein.

Weiterhin ergibt sich, daß viel weniger (nur ungefähr halb so viele) blutsverwandte Ehen kinderlos geblieben sind ( $19,05 \pm 4,90\%$ ), als nichtblutsverwandte ( $42,25 \pm 5,83\%$ ).  $\chi^2 = 5,67$ ;  $p = 1,7\%$ . Vergleiche Tabelle 1.

Auch ist die Kinderzahl in den consanguinen Ehen mit 1,87 Lebendgeborenen pro Ehe höher als in den nichtconsanguinen Ehen mit durchschnittlich 1,48 Lebendgeborenen.  $\chi^2 = 3,13$ ;  $p = 7\%$ .

Tabelle 1

Unfruchtbare Ehen von 63 Probanden mit consanguinen und mit nichtconsanguinen Ehepartnern

Art der Ehe	Consanguine Ehen			Nichtverwandte Ehen			Alle	Alle	Ehen
	1. Ehe	2. Ehe	insgesamt	1. Ehe	2. Ehe	insgesamt	1. Ehen	2. Ehen	insgesamt
Gesamtzahl	36	27	63	27	44	71	63	71	134
Davon kinderlos	Zahl 8	4	12	10	20	30	18	24	42
	% 22,22	14,81	19,05	37,04	45,45	42,25	28,57	33,80	31,34
	$\pm 6,93$	$\pm 6,86$	$\pm 4,90$	$\pm 9,27$	$\pm 7,48$	$\pm 5,83$	$\pm 5,66$	$\pm 5,57$	$\pm 4,00$

Berechnen wir die durchschnittliche Kinderzahl lediglich auf die fruchtbaren Ehen, so kehrt sich das Verhältnis allerdings um und wir finden nur 2,31 Lebendgeburten pro fruchtbare consanguine Ehe, dagegen 2,56 Lebendgeburten pro fruchtbare nichtconsanguine Ehe (vergleiche Tabelle 2). Jedoch liegt diese Differenz noch weit im Zufallsbereich:  $\chi^2 = 0,57$ ;  $p = 45\%$ .

Die consanguinen Ehen wurden also zwar deutlich häufiger fruchtbar als die nichtconsanguinen Ehen, wiesen aber dann etwas kleinere Kinderreihen pro fruchtbare Ehe auf. Möglicherweise spielt hier eine bewußte Beschränkung der Kinderzahl eine Rolle.

Demgegenüber lassen die Befunde an der Gesamtheit consanguiner Ehepaare, aus denen unsere zweimal verheirateten Probanden eine Sondergruppe darstellen, keine dem Durchschnitt gegenüber verringerte Zahl steriler Ehen und keine Erhöhung der durchschnittlichen Kinderzahl erkennen. Eher zeigt sich eine leichte Neigung zum Gegenteil. Auch andere Autoren (*Orel, Slatis*) fanden in consanguinen Ehen dem Durchschnitt gegenüber keine Erhöhung der Fruchtbarkeit oder der durchschnittlichen Kinderzahl. Lediglich *Böök's* blutsverwandte Ehepaare hatten etwas mehr Kinder als die Kontrollpaare. Doch hält der Autor selbst diesen Befund aus technischen Gründen nicht für beweisend.

Wie läßt sich nun der widersprüchliche Befund erklären, daß unsere zweimal verheirateten Probanden in den consanguinen Ehen häufiger fruchtbar wurden und im ganzen durchschnittlich mehr Kinder hatten als in den nichtconsanguinen Ehen? Da die blutsverwandte Ehe etwas häufiger, nämlich in  $57,14 \pm 6,23\%$ , die erste Ehe darstellt, zogen wir in Betracht, daß erste Ehen überhaupt öfters fruchtbar und kinderreicher sein könnten als zweite. Jedoch ist der Überschuß an Erstehen unter den consanguinen Ehen nur gering. Überdies bewahrheitet sich unsere Vermutung nur für die nichtconsanguinen Ehen. Die consanguinen Zweitehen dagegen zeigen die niedrigste Unfruchtbarkeitsziffer überhaupt. Vergleiche Tabelle 1.

Ähnlich verhalten sich auch die durchschnittlichen Kinderzahlen. Lediglich die nichtconsanguinen Erstehen weisen eine höhere Kinderziffer auf (1,93 Lebendgeburten gegenüber 1,14 in den Zweitehen), während bei den consanguinen Ehen umgekehrt in den Zweitehen mehr Kinder geboren wurden (2,11 Lebendgeburten pro Zweitehe und 1,78 pro Erstehe).

Die Erklärung, daß solch positive, Kinderzahl und Fruchtbarkeit fördernde Faktoren so selten vorkommen bzw. so verschiedenartig und komplex zusammengesetzt sind, daß ihr Zusammentreffen in einer Verwandtenehe deutlich vermehrt erscheint, während letale Gene so ubiquitär sind, daß es keiner Verwandtenehe bedarf, um sie homozygot werden zu

lassen, erscheint utopisch und widerspricht auch den oben erwähnten Ergebnissen des Vergleiches von Kindern aus Blutsverwandtenehen mit Kontrollen oder mit dem Durchschnitt. Eher wäre noch in Betracht zu ziehen, daß es sich bei den zweimal verheirateten Probanden um eine Auslese besonders vital veranlagter und sexuell aktiver Menschen handelt, welche Veranlagung sich dann auch noch zusätzlich beim consanguinen Ehepartner vorfinden kann.

Wenn nun zwar nach allgemeiner Ansicht die Geburtenziffern in consanguinen Ehen nicht wesentlich vom Durchschnitt abweichen, so konstatierte doch die Mehrzahl der Autoren eine erhöhte Säuglings- oder Kindersterblichkeit (*Sutter et Tabah, Slatis, Darlington*). Lediglich *Böök* erachtet die Gesamtmortalität der Kinder aus consanguinen Ehen nicht für höher als die der Kontrollkinder. Auch unter den Kindern unserer eigenen Gesamtserie von 299 blutsverwandten Ehepaaren fand sich im allgemeinen keine erhöhte Sterblichkeit. Nur die Totgeburten ( $4,1 \pm 0,72\%$ ) erschienen dem Durchschnitt gegenüber (2,6 bis 3,2%) etwas vermehrt, dafür zeigte sich aber die Säuglingssterblichkeit mit  $16 \pm 1,37\%$  gegenüber dem Durchschnitt (17,7 bis 27,4%) niedrig.

Wie steht es damit nun in unserer vorliegenden Serie? Die Sterblichkeit bis zum 5. Lebensjahr erweist sich unter den Kindern aus blutsverwandten Ehen mit  $31,36 \pm 4,27\%$  tatsächlich wesentlich höher als unter denen aus nichtblutsverwandten Ehen mit  $19,05 \pm 3,83\%$ , vergleiche Tabelle 2. Zwischen dem 5. und dem 20. Lebensjahr starben dann jedoch mehr nicht-consanguine Kinder, so daß sich die beiden Sterblichkeitsziffern bis zum 20. Lebensjahr einander weitgehend angenähert haben. Die Kinder aus

Tabelle 2

Zahl der Nachkommen in consanguinen und in nichtconsanguinen Ehen,  
sowie in 1. und 2. Ehen

	Lebendgeburten			Davon vor dem 5. Lebensjahr gestorben		Davon vor dem 20. Lebensjahr gestorben	
	Gesamt- zahl	Zahl pro Ehe	Zahl pro fruchtbare Ehe	Zahl	%	Zahl	%
Consanguine Ehen	118	1,87	2,31	37	$31,36 \pm 4,27$	38	$32,20 \pm 4,30$
Nichtcons. Ehen	105	1,48	2,56	20	$19,05 \pm 3,83$	31	$29,52 \pm 4,45$
1. Ehen	116	1,84	2,58	40	$34,48 \pm 4,47$	43	$37,07 \pm 4,47$
2. Ehen	107	1,51	2,28	17	$15,89 \pm 3,60$	26	$24,30 \pm 4,24$



den consanguinen Ehen zeigen zu diesem Zeitpunkt mit  $32,20 \pm 4,30\%$  Verstorbenen zwar immer noch eine höhere Sterblichkeit als die Kinder aus den nichtconsanguinen Ehen mit  $29,52 \pm 4,45\%$ , doch ist der Unterschied nicht mehr wesentlich oder gar statistisch bedeutsam. Für eine genauere, nach Altersklassen aufgeteilte Berechnung der Mortalität sind die absoluten Zahlen zu klein.

Betrachten wir die Mortalität getrennt nach Kindern aus 1. und 2. Ehen, so ergibt sich, daß sie für die letzteren bis zum 5. wie zum 20. Lebensjahr geringer ist. Dies erklärt sich vielleicht damit, daß Kinder aus 2. Ehen unter besseren wirtschaftlichen Verhältnissen der Eltern und unter besseren medizinischen und hygienischen Allgemeinverhältnissen geboren werden als die Kinder aus den ersten Ehen. Somit ist auch eine niedrigere Sterblichkeit insbesondere der Säuglinge zu erwarten. Ob diese Erklärung allerdings für die gesamte Differenz ausreicht, bleibe dahingestellt, zumal der Unterschied der Geburtstermine ja jeweils nur mit einigen Jahren (etwa 5–10 Jahre) zu veranschlagen sein dürfte.

*Darlington* nun, der ebenfalls normale Geburtenraten und erhöhte Kindersterblichkeit in consanguinen Ehen fand, vermutet darüber hinaus, daß die den blutsverwandten Ehen entstammenden Kinder weniger häufig heirateten und weniger Nachkommen zeugten, besonders wenn unter ihren Vorfahren keine mehrfache Inzucht vorgekommen ist. In ausgesprochenen Inzuchtfamilien dagegen treten schädliche Mutanten rasch in Erscheinung, werden ausgemerzt und können keine weitere Wirkung entfalten. Zu dieser Ansicht gelangte er auf Grund seiner Kenntnis von 58 Vetter-Basenehen sowie besonders durch 5 ihm bekannt gewordene Beispiele einmal consanguin und einmal nichtconsanguin verheirateter Probanden, darunter Johann Sebastian Bach sowie ein Lord Henley. Bei allen 5 Fällen *Darlington* nimmt die Zahl der erwachsenen Nachkommenschaft aus der Vettern-ehe im Vergleich zur Nichtvettern-ehe ab, meist bereits in der Generation der Kinder, sicher und deutlich aber dann bei den Enkeln und Urenkeln.

Unsere consanguinen Ehen zeigen sich jedoch im Gegensatz zu den Befunden *Darlington* hinsichtlich der Zahl der Enkel nicht benachteiligt, siehe Tabelle 3. Pro ursprüngliche consanguine Ehe treffen nämlich 1,3 Enkel, pro ursprüngliche nichtconsanguine Ehe dagegen nur 0,99 Enkel.  $\chi^2 = 3,8$ ;  $p = 5\%$ . Berücksichtigen wir nur diejenigen Ehen, die überhaupt Enkel haben (vergleiche Tabelle 3 und 4), so verringert sich die Differenz allerdings etwas, und sie verschwindet, wenn wir die Zahl der Enkel nur auf die fruchtbar gewordenen ursprünglichen Ehen beziehen.

Diese Enkelziffern stimmen gut überein mit den oben besprochenen Kinderziffern. Die durchschnittliche Kinderzahl ist in den consanguinen

Tabelle 3

Zahl der Enkel aus consanguinen und nichtconsanguinen Ehen

Enkel aus	absolute Zahl	Zahl pro ursprüngliche Ehe	Zahl pro Ehe mit Enkeln	Zahl pro ursprüngliche fruchtbare Ehe
cons. Ehe	85	1,35	3,40	1,67
nichtcons. Ehe	70	0,99	3,18	1,71

Tabelle 4

Verteilung der Enkel auf consanguine und nichtconsanguine Ehen

aus beiden Ehen des Probanden	Enkel sind vorhanden			aus keiner Ehe
	nur aus consanguiner Ehe	nur aus nichtconsanguiner Ehe		
12 mal	13 mal	10 mal		28 mal

Ehen höher, wenn man sie auf sämtliche Ehen, also fruchtbare und unfruchtbare zusammen, berechnet, dagegen etwas, wenn auch statistisch nicht wesentlich, niedriger, wenn man nur die fruchtbar gewordenen Ehen berücksichtigt. Ähnliche Verhältnisse finden wir nun bei den Enkeln wieder. Ein kleiner Unterschied besteht insofern, als bei Berücksichtigung nur der fruchtbaren Ehen die consanguinen Enkel zahlenmäßig besser abschneiden als die consanguinen Kinder, also an Zahl aufgeholt haben.

Die Zahl der Enkel ist noch nicht vollständig, jedoch sind die Chancen für die Geburt von Enkeln bzw. von weiteren Enkeln ziemlich gleichmäßig auf die beiden Ehearten verteilt: Enkel können nämlich noch 11 consanguinen und 12 nichtconsanguinen Ausgangs-Ehepaaren geboren werden. Allerdings könnten bei den nichtconsanguinen Ehen mit ihrem höheren Prozentsatz an Zweitehen infolge des späteren Zeitpunktes der Eheschließung vielleicht noch etwas mehr Enkel erwartet werden als bei den consanguinen Ehen. Auch halten wir es für möglich, daß der eine oder andere Enkel aus nichtconsanguiner Ehe unserer Erfassung entgangen ist. Trotz dieser möglichen Fehlerquellen dürfen wir aber doch wohl als sicher annehmen, daß unsere Probanden aus der consanguinen Ehe zumindest nicht weniger Enkel haben als aus der nichtconsanguinen.

Ein Vergleich zwischen dem Gesundheitszustand der Kinder aus den blutsverwandten Ehen mit dem der Nachkommen aus den nichtblutsverwandten

Ehen kann hier nicht gezogen werden, da die Kinder aus den nichtblutsverwandten Ehen diesbezüglich noch nicht genauer durchforscht werden konnten. Doch seien zu diesem Punkt kurz die Ergebnisse an den Kindern der Gesamtgruppe der 299 consanguinen Eheleute zitiert. Es fanden sich dort 165 vermutlich erbliche Anomalien bei 149 Kindern (unter 730 Lebendgeburten), also eine rohe Prozentzahl von  $20,4 \pm 1,5\%$ . Zum Vergleich lautet die entsprechende Ziffer für die consanguinen Eheleute selbst  $17,1 \pm 1,67\%$ . Außerdem ergab sich eine mäßige, jedoch dem Durchschnitt gegenüber statistisch gesicherte Vermehrung psychisch auffälliger Personen ( $22,11 \pm 1,97\%$  gegenüber 12 bis 18% im Durchschnitt). Diese Vermehrung wird erst bei Summierung deutlich; bei den einzelnen Psychosen und sonstigen Gruppen psychischer Abartigkeit ist sie zwar durchwegs vorhanden, aber so gering, daß eine zufällige Schwankung nicht ausgeschlossen werden kann. Ferner findet sich eine Reihe verhältnismäßig seltener somatischer Erkrankungen und Anomalien, jedoch meist jeweils nur 1 Fall. Angeborene Mißbildungen zeigten sich nicht deutlich erhöht.

Betrachten wir zum Schluß das Geschlechtsverhältnis unter den Probandenkindern. Dies erscheint umso interessanter, als die Nachkommen der Gesamtzahl unserer consanguinen Eheleute mit 386 Mädchen zu 323 Knaben eine deutlich zu Gunsten der Mädchen verschobene Proportion zeigten ( $\chi^2 = 9,96$ ;  $p < 1\%$ ), während alle anderen uns bekannten Untersuchungsserien von Kindern aus Vetter-Basenehen normale Verhältnisse ergaben. (*Böök, Orel, Schull, Slatis, Sutter et Tabah*) Als Erklärung zogen wir rezessive Letalfaktoren in Betracht, die sich stärker oder ausschließlich beim männlichen Geschlecht manifestieren, ohne jedoch im eigentlichen

Tabelle 5

Geschlechtsproportion bei den Kindern aus consanguinen Ehen und aus nichtconsanguinen Ehen

	Kinder aus			
	consanguinen Ehen		nichtverwandten Ehen	
	♂	♀	♂	♀
Erfahrung	55	61	53	50
Erwartung	59,74	56,26	53,04	49,96
Differenz	-4,74	4,74	-0,04	0,04
$\chi^2$	0,78		~ 0	
p für 1 Freiheitsgrad	38%		~ 100%	



Sinne geschlechtsgebunden zu sein. Diese Faktoren scheinen in anderen Bevölkerungen nicht oder in anderer Verteilung vorzukommen.

Bei unseren zweimal verheirateten Probanden nun zeigte sich unter den Kindern aus den consanguinen Ehen mit 55 Knaben zu 61 Mädchen (Erwartung 59,74 Knaben, 56,26 Mädchen,  $\chi^2 = 0,78$ ;  $p = 38\%$ ) wiederum ein leichter Mädchenüberschuß. In den nichtconsanguinen Ehen dagegen entspricht die Geschlechtsproportion mit 53 Knaben zu 50 Mädchen der Norm (Erwartung 53,04 Knaben, 49,96 Mädchen, Tabelle 5). Unter den Enkeln ist die Geschlechtsproportion unauffällig.

Obleich die Verschiebung nur gering und statistisch nicht signifikant ist, bestätigt sie jedenfalls eher den Befund eines echten Mädchenüberschusses unter den Kindern unserer Gesamtgruppe consanguiner Eheleute, als daß sie ihm widerspricht.

### *Zusammenfassung*

1. Es wird berichtet über eine Gruppe von 63 Probanden (46 Männer und 17 Frauen), die sämtliche außer in nahe consanguiner Ehe noch in nichtconsanguiner Ehe verheiratet waren.

2. Die consanguinen Ehen blieben nur ungefähr halb so oft kinderlos ( $19,05 \pm 4,90\%$ ) wie die nichtconsanguinen ( $42,25 \pm 5,83\%$ ) und wiesen eine größere durchschnittliche Kinderzahl auf, nämlich 1,87 Lebendgeborene gegenüber 1,48 Lebendgeborenen in den nichtconsanguinen Ehen. Bei Berücksichtigung nur der fruchtbaren Ehen allerdings zeigen im Gegenteil die nichtconsanguinen Ehen eine etwas, statistisch aber nicht signifikant höhere Kinderzahl (2,56 Lebendgeburten gegenüber 2,31 in den consanguinen Ehen). Die consanguinen Ehen sind also zwar häufiger fruchtbar geworden als die nichtconsanguinen, zeigten dann aber etwas kleinere Kinderreihen.

3. Die Sterblichkeit bis zum 5. Lebensjahr ist unter den Kindern aus consanguinen Ehen mit  $31,36 \pm 4,27\%$  deutlich höher als unter den Kindern aus nichtconsanguinen Ehen mit  $19,05 \pm 3,8\%$ . Bis zum 20. Lebensjahr jedoch haben sich die Sterblichkeitsziffern einander weitgehend angenähert und es sind zu diesem Zeitpunkt  $32,20 \pm 4,30\%$  der Blutsverwandten-Kinder gegenüber  $29,52 \pm 4,45\%$  der Nichtblutsverwandten-Kinder gestorben.

4. Die Zahl der Enkel ist in den blutsverwandten Ehen nicht verringert. Sie beträgt 1,34 pro ursprüngliche consanguine Ehe und 0,99 pro ursprüngliche nichtconsanguine Ehe. Berücksichtigen wir nur die Ausgangs-ehen, die überhaupt Enkel haben, so verringert sich die Differenz etwas,

und sie verschwindet ganz, wenn wir die fruchtbar gewordenen ursprünglichen Ehen als Bezugsziffer einsetzen.

5. Die Geschlechtsproportion ist unter den Kindern aus den blutsverwandten Ehen etwas, jedoch statistisch nicht signifikant zu Gunsten der Mädchen verschoben. Unter den Kindern aus nichtconsanguinen Ehen entspricht sie der Erwartung.

6. Die Befunde, die hier aus dem Vergleich der Kinder aus consanguiner und nichtconsanguiner Ehe ein und derselben Probanden gewonnen wurden, stimmen nicht ganz überein mit den Ergebnissen eines Vergleiches von Kindern aus consanguinen Ehen mit solchen aus beliebigen nichtconsanguinen Kontrollehen bzw. mit der Durchschnittsbevölkerung.

So blieben unsere zweimal verheirateten Probanden in der consanguinen Ehe seltener kinderlos und hatten eine durchschnittlich höhere Kinderzahl als in den nichtconsanguinen Ehen. Vergleicht man aber consanguine Ehen mit Kontrollehen bzw. mit dem Durchschnitt, so entsprechen Fruchtbarkeit und Kinderzahl der Norm oder zeigen sich leicht reduziert.

Ferner ist die Mortalität bis zum 5. Lebensjahr unter den consanguinen Kindern unserer Probandengruppe im Vergleich zu den nichtconsanguinen Kindern erheblich erhöht. Im Vergleich der Kinder aus consanguinen Ehen mit dem Durchschnitt ist sie jedoch nur leicht erhöht oder normal. Es fragt sich, ob sich diese Widersprüche gänzlich durch die Fehlerquelle der kleinen Zahlen erklären lassen.

### *Summary*

The author has studied the progeny of 63 probands who all of them had been partners in a consanguineous as well as in a non-consanguineous marriage. The average number of liveborn children was smaller in the marriages between the probands and an unrelated individual. If, however, only the fertile marriages were taken into account the average number of children was lower in the consanguineous group.

The mortality of the children during the first five years of life differed in the two types of marriages, being higher in the consanguineous group. The total mortality during the first 20 years of life was, however, not different in the two groups.

The number of grandchildren from consanguineous alliances was not lower than the number from the marriages between the probands and unrelated partners. If only matings with at least one grandchild were considered, no difference could be found between the number of grandchildren in the two groups.

The number of girls was slightly, but not significantly greater than expected in the group of consanguineous marriages.

The findings of this study differ from those of previous investigations where comparisons had been made between a group of consanguineous marriages and a control sample of alliances between unrelated individuals or the population figures. The present probands were less often childless and had an increased average number of children when married to a relative when the comparison was made with the outcome of the marriages of the same probands with unrelated partners. Previous studies have shown no differences of this kind or a slight tendency in the opposite direction. The author stresses the possible influence of the small numbers of the present study as one of the causes of the discrepancy.

### *Résumé*

1° Statistique sur 63 probands (46 hommes et 17 femmes) qui étaient mariés deux fois, une fois avec un parent consanguin proche et une fois avec un conjoint non-consanguin.

2° Les parents consanguins avaient moins souvent pas d'enfants ( $19,05 \pm 4,90\%$ ) que les parents non-consanguins ( $42,25 \pm 5,83\%$ ). En effet les premiers avaient en moyenne plus d'enfants (1,87 nés vivants) que les seconds (1,48). En tenant compte uniquement des couples ayant des enfants, les parents consanguins avaient en moyenne plus d'enfants (2,56) que les non-consanguins, mais la différence n'est pas significative. Les couples consanguins sont donc plus souvent féconds, mais ont en moyenne un peu moins d'enfants que les non-consanguins.

3° Parmi les enfants issus de mariage consanguin, la mortalité jusqu'à l'âge de 5 ans est nettement plus haute ( $31,36 \pm 4,27\%$ ) que chez les enfants de familles sans consanguinité. Jusqu'à l'âge de 20 ans, ces chiffres se rapprochent de plus en plus et à ce moment les enfants de parents consanguins ont une mortalité de  $32,20 \pm 4,30\%$  et les enfants de parents non-consanguins de  $29,52 \pm 4,45\%$ .

4° Le nombre des petits-enfants n'est pas diminué lorsqu'il s'agit de mariages consanguins (1,34 contre 0,99 pour des mariages non-consanguins). En ne considérant que les familles où il y a des petits-enfants, la différence diminue et elle disparaît complètement si on ne tient compte que des familles ayant eu des enfants.

5° Chez les enfants de parents consanguins, les filles sont un peu plus fréquentes, mais ceci n'est pas significatif du point de vue statistique. Chez



les enfants de parents non-consanguins, la proportion des deux sexes correspond à la probabilité.

6° Les résultats obtenus par comparaison des enfants de parents consanguins et non-consanguins issus d'un même proband ne correspondent pas à ceux qu'on obtient en comparant les familles consanguines avec des contrôles non-consanguins choisis au hasard dans la population. Ainsi les probands mariés deux fois avaient plus souvent des enfants et, en moyenne, un nombre d'enfants plus grand que les familles non-consanguines. Cependant si l'on compare les mariages consanguins avec d'autres familles choisies dans la population, la fréquence de la fécondité et le nombre des enfants étaient égaux ou légèrement diminués.

La mortalité jusqu'à l'âge de 5 ans est nettement plus haute chez les enfants issus de parents consanguins que chez les enfants de familles non-consanguines. En comparant la fertilité des mariages consanguins avec la moyenne, on trouve des chiffres normaux ou légèrement élevés. L'auteur se demande si ces contradictions s'expliquent uniquement par l'erreur du petit nombre.

#### LITERATUR

- Böök, J. A.*: Genetical investigations in a north Swedish population. The offspring of first-cousin marriages. *Ann. hum. Genet.* 21: 191 (1956).
- Darlington, C. D.*: Vetternehen. *Triangel, Sandoz-Zeitschrift für Med. Wissensch.* III, 7: 277 (1958).
- Darwin, H. G.*: *Fortnightly Rev.* 24: 22 (1875).
- Orel, H.*: Die Verwandtenehen in der Erzdiözese Wien. *Arch. Rassenbiol.* 26: 249 (1932).
- Der Einfluß der Blutsverwandschaft der Eltern auf die Kinder. *Arch. Rassenbiol.* 28: 281 (1934).
- Schull, W. J.*: Empirical risks in consanguineous marriages: Sex ratio, malformation, and viability. *Amer. J. hum. Genet.* 10: 294 (1958).
- Slatis, H. M.; Reis, R. H. and Hoene, R. E.*: Consanguineous marriages in the Chicago region. *Amer. J. hum. Genet.* 10: 446 (1958).
- Sutter, J. et Tabah, L.*: Effets de la consanguinité et de l'endogamie. Une enquête en Morbihan et Loir-et-Cher. *Population* 7: 249 (1952).
- Zerbin-Rüdin, E.*: Über den Gesundheitszustand von Kindern aus nahen Blutsverwandtenehen. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.lehre* 35: 233 (1960).

Adresse der Autorin: Dr. med. E. Zerbin-Rüdin, Kraepelinstrasse 2, München 23 (Deutschland)

Aus dem Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie  
Berlin-Dahlem

(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Nachtsheim)

## SAMMELSTATISTIK ZUR PRÜFUNG AUF KORRELATIONEN ZWISCHEN DEM WEIBLICHEN GENITALCARCINOM UND DEM ABO- UND RHESUS-SYSTEM<sup>1</sup>

Von W. HELMBOLD

unter Mitarbeit von: *O. Guthof* (Hygienisches Institut der Universität Köln); *H. Hoffbauer* (Städtisches Krankenhaus Berlin-Friedrichshain); *E. Krah*, *H. Bitz* und *H. Lau* (Seriologisches Institut und Frauenklinik der Universität Heidelberg); *J. Mazur und Alex* (Universitäts-Frauenklinik Halle/S); *W. Mosler und F. Wehle* (Universitäts-Frauenklinik, Charité Berlin); *H. J. Pettenkofer und G. Thomascheck* (Robert-Koch-Institut und Frauenklinik der Freien Universität, Berlin); *O. Preisler und M. Matthes* (Universitäts-Frauenklinik und Badisches Blutspendezentrum, Freiburg/Br.); *O. Prokop*, *H. Langmann und E. Pertzborn* (Gerichtsmedizinisches Institut der Universität Bonn); *W. Scheffler* (Frauen- und Säuglingsklinik Karl-Marx-Stadt); *G. Schubert* (Blutspendedienst der Medizinischen Klinik, Medizinische Akademie Erfurt); *A. W. Schwenzer* (Universitäts-Frauenklinik Frankfurt/M.); *P. Speiser* (Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität Wien); *R. Zuber und H. Andreas* (Universitäts-Frauenklinik Leipzig).

Im folgenden werden die Untersuchungsdaten und deren Auswertung über die Blutgruppenverteilung unter Patientinnen mit einem Genitalcarcinom im Vergleich zu geeigneten Normalpersonen niedergelegt und besprochen. Diese Untersuchungsreihe wurde 1956 von *O. Prokop* im Hinblick auf die Ergebnisse über die Korrelation des Magencarcinoms (*Aird u. Mitarb.* 1953) zur Blutgruppe A angeregt, um zu prüfen, ob auch andere Carcinomformen eine derartige Beziehung zum ABO-System aufweisen.

### *Material und Methoden*

Insgesamt konnten 14 Stichproben über die Blutgruppenverteilung unter Patientinnen mit einem weiblichen Genitalcarcinom gewonnen werden, die einen Überblick über die Verhältnisse unter 13 310 Patientinnen gestatten. Die Patientinnen wurden entweder direkt über die Frauenkliniken erfaßt,

<sup>1</sup> Frau Prof. Dr. Dr. h. c. Paula Hertwig zum 70. Geburtstag gewidmet.

in deren Behandlung sie sich befanden, oder über die die Blutgruppenbestimmung durchführenden Institute in Zusammenarbeit mit den betreffenden Frauenkliniken. Zur Auswertung haben zu einem großen Teil die Originalprotokollbücher der Blutgruppenlabors vorgelegen oder aber die auf Grund der genannten Protokolle oder der Krankengeschichten aufgestellten Patientenlisten.

Bei den dieser Statistik zugrundeliegenden Carcinomfällen handelt es sich ausschließlich um Frauen mit histologisch gesicherter Diagnose. Sie wurden nach folgenden Krebslokalisationen (bei Rezidiven primäre Lokalisation) aufgeschlüsselt: Collum uteri (Portio und Cervix), Corpus uteri, Ovarium und Vagina (einschliesslich Vulva).

Als Bezugswerte wurden die Blutgruppenverteilungen unter geeigneten Stichproben von normalen, das heißt nicht an Krebs leidenden Personen verwendet. Bei der Auswahl der Kontrollen galt als wesentlicher Gesichtspunkt, daß sie aus etwa dem gleichen Einzugsgebiet stammten wie die Krebspatientinnen. Infolgedessen handelt es sich bei den Kontrollen zu meist um nicht an Krebs leidende Patientinnen der gleichen Klinik, um Schwangere, in wenigen Fällen auch um Blutspender der betreffenden Klinik. Für mehrere Ca.-Stichproben lagen auch verschiedene Kontrollstichproben vor, die jeweils gegeneinander geprüft wurden, ob sie der gleichen Gesamtpopulation angehörten. In Zweifelsfällen wurde die genügend umfangreiche Stichprobe als Kontrolle benutzt, die nach allen vorliegenden Informationen am sichersten der gleichen Grundpopulation wie die Krebspatientinnen entstammte (eine ausführliche Analyse dieser Art s. *Helmbold, Krah und Bitz*, 1958) und möglichst homogen war, das heißt, die Bedingungen des *Hardy-Weinberg-Gesetzes* erfüllte. (Ausführlichere Diskussion der Voraussetzungen für statistische Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Blutgruppen und Krankheiten s. *Helmbold*, 1960.)

In Tabelle 1 ist das zur Verfügung stehende Untersuchungsmaterial wiedergegeben, nach dem die Berechnungen durchgeführt wurden. Die Tabelle enthält, nach den einzelnen Kliniken und Mitarbeitern geordnet, die ABO- und Rh-Verteilung für die Kontrollen und für die Gesamtheit der Carcinompatientinnen, die ABO-Verteilung in den einzelnen Lokalisationsgruppen sowie die Blutgruppenverteilung in bezug auf die A-Untergruppen bei Gesamt-Ca. und Collum-Ca. Die Berechnungen wurden nur soweit durchgeführt, als sie im Hinblick auf den Umfang der einzelnen Zahlengruppen statistisch noch sinnvoll waren. So wurden zum Beispiel mit den A<sub>1</sub>B- und A<sub>2</sub>B-Gruppen keine Berechnungen mehr durchgeführt, da die jeweiligen Patientenzahlen in den einzelnen Stichproben zu klein waren.







	A	B	O	AB	n	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	O	n	Rh	rh	n
<b>Heidelberg (Krah und Mitarb.)</b>												
Kontrolle	15 559	3 691	13 748	1 515	34 513	7 019	1 746	7 691	19 393	4 939	1 178	6 117
Patienten	858	134	613	75	1 680	312	62	241	718	412	88	500
Gesamt-Ca.	555	91	384	57	1 087	259	50	188	584			
Collum-Ca.	176	22	130	7	335							
Corpus-Ca.	72	13	57	8	150							
Ovarial-Ca.	55	8	42	3	108							
Vaginal-Ca.												
<b>Karl-Marx-Stadt (Scheffler)</b>												
Kontrolle	10 220	3 479	9 967	1 414	25 080	6 438	1 215	7 463	18 780	20 479	4 584	25 063
Patienten	392	125	352	48	917	340	52	352	917	755	160	915
Gesamt-Ca.	262	75	244	26	607	228	34	244	607			
Collum-Ca.	93	32	81	16	222							
Corpus-Ca.	31	12	20	6	69							
Ovarial-Ca.	6	6	7		19							
Vaginal-Ca.												
<b>Köln (Guthof)</b>												
Kontrolle	2 305	516	1 947	232	5 000	1 828	477	1 947				
Patienten	62	10	40	4	116	54	8	40				
Gesamt-Ca.												
<b>Leipzig (Zuber / Andreas)</b>												
Kontrolle	1 302	433	1 100	186	3 021					2 471	550	3 021
Patienten	890	259	721	130	2 000					1 604	396	2 000
Gesamt-Ca.	558	167	450	92	1 267							
Collum-Ca.	174	53	143	15	385							
Corpus-Ca.	83	23	59	8	173							
Ovarial-Ca.	75	16	69	15	175							
Vaginal-Ca.												
<b>Wien (Speiser)</b>												
Kontrolle	430	130	367	73	1 000					823	177	1 000
Patienten	880	285	728	137	2 030					1 671	359	2 030
Gesamt-Ca.	135	39	121	23	318							
Ovarial-Ca.	69	20	59	3	151							
Vaginal-Ca.												



Wenige der nach den A-Untergruppen aufgeschlüsselten Stichproben enthielten auch Patientinnen, bei denen keine Untergruppenbestimmung durchgeführt wurde. Handelte es sich nur um einzelne Fälle (3–4) nicht untergruppenbestimmter Patientinnen, so wurde deren Anzahl im vorliegenden  $A_1:A_2$ -Verhältnis aufgeteilt. Andernfalls wurde nur die Anzahl der untergruppenbestimmten Patientinnen verwendet und die Zahl der O-Patientinnen dieser Stichproben im Verhältnis  $(A_1+A_2):A$  reduziert. Auf diese Weise wurde die Vortäuschung eines ungerechtfertigten Informationswertes der Stichproben vermieden. Die Häufigkeitsvergleiche zwischen den einzelnen Patientinnen- und Kontrollstichproben wurden nach der *Woolfschen* Methode (*Wolf*, 1955) durchgeführt, die sich für diese Zwecke bewährt hat. Es handelt sich praktisch um eine Maximum-Likelihood-Methode, das heißt, mit ihrer Hilfe ist es möglich, die gegebenen Beobachtungszahlen maximal als statistische Information auszunutzen. Ein anderes Maximum-Likelihood-Verfahren ist die *Stevenssche* Methode (*Stevens*, 1950), bei der die aus den Stichproben gewonnenen Genfrequenzen miteinander verglichen werden (im deutschen Schrifttum s. *Helmbold, Krah und Bitz*, 1958, *Helmbold und Prokop*, 1958). In der praktischen Anwendung ist sie jedoch umständlicher als das *Woolfsche* Verfahren. Das Prinzip der *Woolfschen* Methode besteht darin, daß die Häufigkeit zweier Merkmale oder Merkmalsgruppen in zwei Stichproben miteinander verglichen wird, und daß geprüft wird, ob sich ergebende Abweichungen statistisch signifikant sind. Die zunächst zu berechnende «relative Häufigkeit  $x$ » ergibt sich aus

$$\frac{A_{\text{Pat}} \cdot O_{\text{Kontr}}}{O_{\text{Pat}} \cdot A_{\text{Kontr}}}, \text{ wenn in den zu vergleichenden Stichproben (Patienten und}$$

Kontrolle) zum Beispiel die Häufigkeiten der Blutgruppen A und O geprüft werden sollen. Ist das Verhältnis A:O in beiden Stichproben gleich, wird  $x=1$ . Ist die Gruppe A bei dem gewählten Beispiel unter den Patienten «relativ», nämlich auf die Kontrolle bezogen, häufiger, so wird der Wert  $x>1$ . Ein  $x$ -Wert von zum Beispiel 1,20 würde besagen, daß die Blutgruppe A unter den Patienten 1,20mal häufiger ist, als dem durch die Kontrollen gegebenen Bevölkerungsdurchschnitt entspricht. Bezieht sich eine relative Häufigkeit nur auf eine einzelne Stichprobe (und dazugehörige Kontrolle), schreibt man allgemein  $x$ ; handelt es sich um eine aus mehreren Vergleichen gewonnene relative Häufigkeit, wird  $X$  verwendet. Zur Prüfung einer durch die relative Häufigkeit ausgedrückten Differenz zwischen zwei Stichproben auf statistische Signifikanz wird die Signifikanz der Abweichung des erhaltenen  $x$ -Wertes von 1, beziehungsweise aus mathematischen Gründen die Abweichung des Logarithmus naturalis des Wertes  $x$  von 0

(Null) untersucht. Man erhält einen  $\chi^2$ -Wert, der in direkter Beziehung zur Irrtumswahrscheinlichkeit P steht.

Im einzelnen werden folgende Gleichungen benutzt:  $y = \log_n x$ ;  $\chi^2$  der Abweichung  $= wy^2$ . Dieses  $\chi^2$  besitzt einen Freiheitsgrad. w stellt die Information (Kehrwert der Varianz) dar und ergibt sich aus dem Kehrwert der Summe der Kehrwerte der zur Berechnung von x benutzten Beobachtungswerte. In dem oben genannten Beispiel ist

$$w = \frac{1}{1/A_{\text{Pat}} + 1/O_{\text{Pat}} + 1/A_{\text{Kontr}} + 1/O_{\text{Kontr}}}.$$

Die aus dem Vergleich mehrerer Patientenstichproben mit den jeweiligen Kontrollen erhaltenen Ergebnisse können zusammengefaßt werden, wobei die durchschnittliche relative Häufigkeit X, das X charakterisierende Abweichungs- $\chi^2$  (1 Freiheitsgrad) und die Heterogenität zwischen den einzelnen x-Werten ( $\chi^2$  mit Freiheitsgraden = Anzahl der Einzel-x-Werte minus 1) erhalten werden.

Die entsprechenden Gleichungen lauten:

$$Y = \Sigma wy / \Sigma w, \quad Y = \log_n X, \quad \chi^2 = (\Sigma w) Y^2.$$

$$\text{Heterogenitäts-}\chi^2 = \Sigma wy^2 - \text{Abweichungs-}\chi^2.$$

Um gegebenenfalls diese Sammelstatistik leicht um neue Einzelergebnisse erweitern und kombinieren zu können, werden in den Tabellen 2–6 alle x-, w-, wy- und  $wy^2$ -Werte sowie die notwendigen Summen der durchgeführten Häufigkeitsvergleiche angegeben.

Die von *Haldane* (1956) angegebene Modifikation der *Woolf*schen Methode wurde hier nicht verwendet. Sie ergibt an sich bei sehr kleinen Beobachtungszahlen eine bessere Symmetrie der Verteilungskurve; die Differenzen zwischen der *Woolf*schen und der *Haldane*schen Methode sind aber bei den von uns verwendeten Beobachtungszahlen nicht ins Gewicht fallend, so daß einheitlich den *Woolf*schen Gleichungen der Vorzug gegeben wurde. (Am Rande sei nur bemerkt, daß in der *Haldane*schen Originalarbeit die Formel zur Berechnung der Varianz nicht korrekt angegeben wurde. Eine Korrektur nach *J.A.F. Roberts* s. bei *Serra*, 1958).

Auf weitere Einzelheiten und Diskussionen der zur Anwendung kommenden Statistik und ihrer Voraussetzungen sei hier verzichtet und auf die bereits genannte Literatur sowie die Arbeiten von *Roberts* und *Clarke* (siehe Literaturverzeichnis) hingewiesen.

Tabelle 2

Rechnungsdaten der Blutgruppenvergleiche (nach *Woolf*) für das weibliche Genital-Ca.

A : O	x	w	wy	wy <sup>2</sup>
Guthof	1,309	23,766	6,398	1,723
Hoffbauer	1,067	118,063	7,557	0,483
Krah/Mitarbeiter	1,236	340,947	72,382	15,366
Mazur/Alex	1,129	182,782	22,137	2,681
Mosler/Wehle	1,110	280,112	29,282	3,061
Mosler	1,079	84,860	6,452	0,490
Pettenkofer/Thomascheck	0,993	75,097	— 0,524	0,003
Preisler/Matthes	1,240	190,295	40,934	8,805
Prokop/Mitarbeiter	1,376	71,342	22,801	7,287
Scheffler	1,086	178,890	14,758	1,217
Schuberth	1,370	39,589	12,463	3,923
Schwenzer	0,765	36,489	— 9,750	2,605
Speiser	1,031	132,292	4,112	0,127
Zuber/Andreas	1,043	238,834	10,052	0,423
		1 993,358	239,054	48,194
A <sub>1</sub> : O				
Guthof	1,437	22,432	8,140	2,954
Hoffbauer	1,104	113,752	11,315	1,125
Krah/Mitarbeiter	1,264	229,042	53,661	12,572
Mazur/Alex	1,090	67,462	5,840	0,505
Pettenkofer/Thomascheck	0,975	67,439	— 1,652	0,040
Prokop/Mitarbeiter	1,455	65,586	24,595	9,223
Scheffler	1,119	164,717	18,546	2,088
		730,430	120,445	28,507
A <sub>2</sub> : O				
Guthof	0,816	6,552	— 1,329	0,269
Hoffbauer	0,749	17,857	— 5,163	1,493
Krah/Mitarbeiter	1,091	85,142	7,430	0,648
Mazur/Alex	1,036	24,427	0,864	0,030
Pettenkofer/Thomascheck	1,070	25,748	1,741	0,117
Prokop/Mitarbeiter	1,027	20,812	0,554	0,014
Scheffler	0,907	43,425	— 4,219	0,409
		223,963	— 0,122	2,980
B : O				
Guthof	0,943	7,846	— 0,458	0,027
Hoffbauer	0,821	52,924	—10,413	2,048
Krah/Mitarbeiter	0,814	105,965	—21,781	4,477
Mazur/Alex	0,946	87,002	— 4,828	0,267
Mosler/Wehle	1,065	152,091	9,582	0,603
Mosler	1,160	45,419	6,741	1,000
Pettenkofer/Thomascheck	1,223	45,208	9,100	1,832
Preisler/Matthes	0,812	56,702	—11,771	2,444
Prokop/Mitarbeiter	1,063	30,031	1,835	0,112
Scheffler	1,017	89,063	1,501	0,025
Schuberth	1,380	21,231	6,829	2,197
Schwenzer	0,786	14,299	— 3,439	0,827
Speiser	1,105	65,364	6,523	0,651
Zuber/Andreas	0,912	118,119	—10,816	0,990
		891,264	21,395	17,500



AB : O	x	w	wy	wy <sup>2</sup>
Guthof	0,839	3,573	— 0,626	0,109
Hoffbauer	1,082	33,367	2,643	0,209
Krah/Mitarbeiter	1,110	63,706	6,648	0,693
Mazur/Alex	1,023	52,507	1,194	0,027
Mosler/Wehle	1,018	74,195	1,324	0,023
Mosler	0,745	16,819	— 4,933	1,446
Pettenkofer/Thomascheck	0,870	17,682	— 2,448	0,339
Preisler/Matthes	1,195	36,488	6,500	1,158
Prokop/Mitarbeiter	1,255	11,825	2,685	0,610
Scheffler	0,961	40,848	— 1,616	0,064
Schuberth	1,127	9,346	1,119	0,134
Schwenzer	1,095	10,107	0,919	0,087
Speiser	0,946	39,848	— 2,211	0,122
Zuber/Andreas	1,066	65,087	4,160	0,266
		475,398	15,358	5,287
A : (B + O + AB)				
Guthof	1,342	28,207	8,297	2,440
Hoffbauer	1,106	143,967	14,506	1,461
Krah/Mitarbeiter	1,271	400,320	96,002	23,022
Mazur/Alex	1,140	231,964	30,599	4,036
Mosler/Wehle	1,089	353,356	30,454	2,624
Mosler	1,066	107,158	6,849	0,438
Pettenkofer/Thomascheck	0,952	94,277	— 4,558	0,220
Preisler/Matthes	1,263	211,282	49,330	11,518
Prokop/Mitarbeiter	1,007	79,095	0,630	0,005
Scheffler	1,085	216,450	17,658	1,440
Schuberth	1,241	52,745	11,388	2,459
Schwenzer	0,791	41,762	— 9,770	2,285
Speiser	1,014	164,365	2,286	0,031
Zuber/Andreas	1,058	296,471	16,718	0,943
		2 421,419	270,389	52,922
A <sub>1</sub> : (A <sub>2</sub> + B + O + AB)				
Guthof	1,511	28,162	11,624	4,798
Hoffbauer	1,163	140,944	21,354	3,235
Krah/Mitarbeiter	1,354	169,750	51,515	15,634
Mazur/Alex	1,094	87,527	7,942	0,720
Pettenkofer/Thomascheck	0,933	86,311	— 5,958	0,411
Prokop/Mitarbeiter	1,413	80,541	27,883	9,653
Scheffler	1,129	203,665	24,761	3,010
		796,900	139,121	37,461
Rh : rh				
Hoffbauer	0,994	84,832	— 0,502	0,003
Krah/Mitarbeiter	1,116	67,381	7,400	0,812
Mazur/Alex	0,878	60,259	— 7,806	1,011
Mosler	1,268	54,960	13,049	3,098
Prokop/Mitarbeiter	1,356	47,533	14,475	4,408
Scheffler	1,056	127,551	6,948	0,378
Schuberth	0,973	30,073	— 0,813	0,022
Schwenzer	0,971	26,070	— 0,759	0,022
Speiser	1,001	97,759	0,096	0,000
Zuber/Andreas	0,901	186,219	— 19,308	2,002
		782,637	12,780	11,756

Tabelle 3

Rechnungsdaten der Blutgruppenvergleiche (nach Woolf) für das Collum-Ca.

A : O	x	w	wy	wy <sup>2</sup>
Hoffbauer	1,188	73,126	12,620	2,178
Krah/Mitarbeiter	1,277	220,167	53,833	13,162
Mazur/Alex	1,200	134,390	24,501	4,467
Mosler/Wehle	1,061	196,734	11,651	0,690
Mosler	1,274	43,213	10,464	2,534
Preisler/Matthes	1,233	138,446	28,996	6,073
Prokop/Mitarbeiter	1,439	55,962	20,367	7,412
Scheffler	1,047	123,274	5,662	0,260
Schuberth	1,339	32,528	9,495	2,772
Schwenzer	0,705	25,589	— 8,944	3,126
Zuber/Andreas	1,047	175,716	8,071	0,371
		1 219,145	176,716	43,045
A <sub>1</sub> : O				
Hoffbauer	1,223	70,412	14,175	2,853
Krah/Mitarbeiter	1,509	105,797	43,545	17,922
Mazur/Alex	1,193	49,171	8,677	1,531
Prokop/Mitarbeiter	1,507	51,589	21,157	8,676
Scheffler	1,083	113,986	9,089	0,724
		390,955	96,643	31,706
A <sub>2</sub> : O				
Hoffbauer	0,901	12,407	— 1,285	0,133
Krah/Mitarbeiter	1,171	38,429	6,074	0,960
Mazur/Alex	1,017	16,914	0,285	0,005
Prokop/Mitarbeiter	1,136	16,822	2,145	0,273
Scheffler	0,856	29,014	— 4,514	0,702
		113,586	2,705	2,073
B : O				
Hoffbauer	0,882	32,895	— 4,100	0,511
Krah/Mitarbeiter	0,882	71,751	— 8,956	1,117
Mazur/Alex	1,071	67,399	4,640	0,319
Mosler/Wehle	1,112	111,482	11,833	1,256
Mosler	1,246	22,772	5,005	1,099
Preisler/Matthes	0,804	42,283	— 9,197	2,000
Prokop/Mitarbeiter	1,172	24,164	3,835	0,608
Scheffler	0,880	56,123	— 7,136	0,907
Schuberth	1,510	18,665	7,606	3,099
Schwenzer	0,960	11,768	— 0,480	0,019
Zuber/Andreas	0,942	87,504	— 5,164	0,304
		546,806	— 2,114	11,239

	x	w	wy	wy <sup>2</sup>
AB : O				
Hoffbauer	1,135	20,513	2,597	0,329
Krah/Mitarbeiter	1,347	47,890	14,265	4,249
Mazur/Alex	1,071	38,986	2,674	0,183
Mosler/Wehle	1,081	55,288	4,306	0,335
Mosler	0,731	7,814	— 2,448	0,767
Preisler/Matthes	1,073	25,695	1,816	0,128
Prokop/Mitarbeiter	1,427	9,891	3,516	1,250
Scheffler	0,751	23,059	— 6,599	1,889
Schuberth	1,114	7,666	0,826	0,089
Schwenzer	1,222	7,862	1,576	0,316
Zuber/Andreas	1,209	51,610	9,795	1,859
		296,274	32,324	11,394
A : (B + O + AB)				
Hoffbauer	1,206	90,992	17,044	3,192
Krah/Mitarbeiter	1,270	263,365	62,885	15,015
Mazur/Alex	1,169	174,337	27,220	4,250
Mosler/Wehle	1,022	249,066	5,620	0,126
Mosler	1,234	56,094	11,825	2,492
Preisler/Matthes	1,270	159,642	38,082	9,084
Prokop/Mitarbeiter	1,020	63,893	1,265	0,025
Scheffler	1,104	145,369	14,383	1,423
Schuberth	1,118	43,779	4,883	0,544
Schwenzer	0,695	28,626	—10,394	3,774
Zuber/Andreas	1,039	219,731	8,409	0,321
		1 594,894	181,222	40,246
A <sub>1</sub> : (A <sub>2</sub> + B + O + AB)				
Hoffbauer	1,248	89,381	19,821	4,395
Krah/Mitarbeiter	1,404	139,645	47,485	16,147
Mazur/Alex	1,179	64,909	10,731	1,774
Prokop/Mitarbeiter	1,405	64,545	21,966	7,475
Scheffler	1,153	137,741	19,610	2,792
		496,221	119,613	32,583

Tabelle 4

Rechnungsdaten der Blutgruppenvergleiche (nach Woolf) für das Ovarial-Ca.

A : O	x	w	wy	wy <sup>2</sup>
Hoffbauer	1,067	18,271	1,184	0,077
Krah/Mitarbeiter	1,116	31,675	3,476	0,381
Mazur/Alex	1,162	19,692	2,956	0,444
Mosler/Wehle	1,266	42,859	10,108	2,384
Mosler	1,519	12,310	5,146	2,151
Preisler/Matthes	1,524	12,643	5,327	2,244
Prokop/Mitarbeiter	1,028	10,454	0,288	0,008
Scheffler	1,511	12,127	5,006	2,066
Speiser	0,952	48,260	— 2,363	0,115
Zuber/Andreas	1,188	32,601	5,616	0,967
		240,892	36,744	10,837



A : (B+O+AB)	x	w	wy	wy <sup>2</sup>
Hoffbauer	1,104	22,288	2,217	0,220
Krah/Mitarbeiter	1,124	37,277	4,369	0,512
Mazur/Alex	1,210	24,751	4,724	0,902
Mosler/Wehle	1,374	52,551	16,697	5,305
Mosler	1,446	16,476	6,076	2,241
Preisler/Matthes	1,352	15,983	4,820	1,453
Prokop/Mitarbeiter	0,902	11,294	— 1,161	0,119
Scheffler	1,186	17,024	2,904	0,495
Speiser	0,977	58,997	— 2,677	0,121
Zuber/Andreas	1,217	40,803	8,023	1,577
		297,444	45,992	12,945

Tabelle 5

Rechnungsdaten der Blutgruppenvergleiche (nach Woolf) für das Corpus-Ca.

A : O	x	w	wy	wy <sup>2</sup>
Hoffbauer	0,738	19,176	— 5,821	1,767
Krah/Mitarbeiter	1,196	74,019	13,248	2,371
Mazur/Alex	0,954	25,900	— 1,098	0,046
Mosler/Wehle	1,089	55,694	4,748	0,405
Mosler	0,801	15,792	— 3,490	0,771
Preisler/Matthes	1,206	41,159	7,709	1,444
Prokop/Mitarbeiter	1,381	21,061	6,798	2,194
Scheffler	1,119	42,927	4,826	0,542
Zuber/Andreas	1,028	69,362	1,915	0,053
		365,090	28,835	9,593

A : (B+O+AB)	x	w	wy	wy <sup>2</sup>
Hoffbauer	0,795	22,242	— 5,100	1,169
Krah/Mitarbeiter	1,348	82,726	24,704	7,377
Mazur/Alex	0,942	32,613	— 1,942	0,115
Mosler/Wehle	1,141	68,413	9,025	1,190
Mosler	0,848	18,802	— 3,099	0,511
Preisler/Matthes	1,211	47,968	9,183	1,758
Prokop/Mitarbeiter	1,074	24,150	1,729	0,124
Scheffler	1,048	53,564	2,511	0,117
Zuber/Andreas	1,088	84,495	7,126	0,601
		434,973	44,137	12,962

## Ergebnisse

*Die ABO-Abhängigkeit des weiblichen Genitalcarcinoms.*

Die Kriterien, an denen das Ergebnis dieser Sammelstatistik beurteilt werden kann, sind durch die jeweiligen Werte von X, Abweichungs- $\chi^2$  beziehungsweise Irrtumswahrscheinlichkeit und Heterogenitäts- $\chi^2$  bezie-

Tabelle 6

Rechnungsdaten der Blutgruppenvergleiche (nach *Woolf*) für das Vaginal-Ca.

A : O	x	w	wy	wy <sup>2</sup>
Hoffbauer	1,007	9,445	0,075	0,0006
Krah/Mitarbeiter	1,157	23,737	3,461	0,504
Mazur/Alex	1,016	12,670	0,201	0,003
Mosler/Wehle	1,457	19,662	7,400	2,785
Mosler	0,687	15,942	— 5,980	2,243
Preisler/Matthes	1,174	10,279	1,649	0,264
Prokop/Mitarbeiter	1,345	10,223	3,030	0,898
Speiser	0,998	27,403	— 0,052	0,0001
Zuber/Andreas	0,918	33,895	— 2,889	0,246
		163,256	6,895	6,944
A : (B + O + AB)				
Hoffbauer	1,173	10,878	1,738	0,277
Krah/Mitarbeiter	1,264	26,905	6,303	1,477
Mazur/Alex	1,432	13,567	4,881	1,756
Mosler/Wehle	1,205	27,888	5,208	0,972
Mozler	0,679	19,166	— 7,411	2,866
Preisler/Matthes	1,256	11,606	2,645	0,603
Prokop/Mitarbeiter	0,914	12,571	— 1,125	0,100
Speiser	1,115	32,502	3,537	0,385
Zuber/Andreas	0,990	40,515	— 0,396	0,004
		198,598	15,380	8,440

hungsweise Irrtumswahrscheinlichkeit gegeben. In den Tabellen sind diese Werte für alle durchgeführten Vergleiche aufgeführt.

Nach Tabelle 7 ergibt die Untersuchung der Blutgruppenverteilung unter den Krebspatientinnen signifikante Abweichungen nur bei den Frauen der Blutgruppe A und A<sub>1</sub>. Unter Ca.-Patientinnen sind Frauen der Blutgruppe A 1,127mal häufiger, als auf Grund der Normalverteilung zu erwarten war. In anderen Worten: Frauen der Blutgruppe A besitzen eine um zirka 13% höhere Wahrscheinlichkeit, an einem Genital-Ca. zu erkranken, als Frauen der Blutgruppe O. Das Ergebnis ist mit einem  $\chi^2$  von über 28 gesichert, das heißt, unter 10<sup>7</sup> gleichartigen Untersuchungen würde dieses Ergebnis nur 1mal zufallsbedingt auftreten. Eine derartig geringe Irrtumswahrscheinlichkeit liegt weit unter der im biologischen Bereich üblichen Grenzwahrscheinlichkeit von 0,05 oder 0,001. Die Heterogenität zwischen den einzelnen Patientenstichproben ist mit einem P-Wert von 0,11 am unteren Bereich des bei derartigen Untersuchungen zufällig zu erwartenden Streuungsbereiches, sie ist nicht signifikant. Das zweite, der Tabelle 7 zu entnehmende Ergebnis betrifft die Frauen der Blutgruppe A<sub>1</sub>. Aus dem A<sub>1</sub>:O-Vergleich geht hervor, daß unter Ca.-Patientinnen die Blutgruppe A<sub>1</sub> 1,179mal häufiger als die Erwartung ist: Frauen der Gruppe A<sub>1</sub> besitzen also eine um etwa

Tabelle 7

Gesamt-Ca.	Umfang der Stichprobe	Relative Häufigkeit $\bar{X}$	$\chi^2_1$	P	Heterogenitäts- $\chi^2$	P
A : O	13 310	1,127	28,668	$10^{-7}$	19,526	0,11
A <sub>1</sub> : O	3 861	1,179	19,861	$8 \cdot 10^{-6}$	8,646	0,20
A <sub>2</sub> : O	3 861	0,999	0,00006	0,99	3,075	0,80
B : O	13 310	0,976	0,513	0,48	16,989	0,20
AB : O	13 310	1,032	0,496	0,48	4,791	0,98
A : (B+O+AB)	13 310	1,118	30,193	$5 \cdot 10^{-8}$	22,729	0,045
A <sub>1</sub> : (A <sub>2</sub> +B+O+AB)	3 861	1,191	24,287	$8 \cdot 10^{-7}$	13,174	0,04
Rh : rh	7 998	1,016	0,208	0,65	11,548	0,24

18% höhere Anfälligkeit für ein Genitalcarcinom als Frauen der Gruppe O. Auch hier ist das Ergebnis (nämlich das Vorliegen einer Differenz zwischen Patientenstichprobe und Kontrollen) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $8 \cdot 10^{-6}$  eindeutig signifikant. Die Homogenität des Gesamtmaterials ist mit einem P-Wert von 0,2 noch als ausreichend gut zu bezeichnen.

Demgegenüber entspricht die Häufigkeit der Blutgruppe A<sub>2</sub> unter den Ca.-Patientinnen völlig der Erwartung in der geprüften Population, wie den Werten des A<sub>2</sub>:O-Vergleichs leicht zu entnehmen ist.

Aus diesen Ergebnissen ergibt sich die zwingende Schlußfolgerung, daß die in der Statistik zum Ausdruck kommende höhere Krebsanfälligkeit der A-Frauen nur Frauen der Untergruppe A<sub>1</sub> betrifft, während sich die Frauen der Gruppe A<sub>2</sub> bezüglich ihrer Krebsanfälligkeit wie die der Gruppe O verhalten.

Die Tabelle 7 gibt weiterhin Aufschluß über das Verhalten der Blutgruppen B und AB in bezug auf das weibliche Genital-Ca. Beide Gruppen zeigen keine Abweichung von der zu erwartenden Häufigkeit unter den Patientinnen.

Damit geht aus den angeführten Häufigkeitsvergleichen mit der Blutgruppe O als Bezugspunkt eindeutig hervor, daß nur Frauen der Blutgruppe A beziehungsweise A<sub>1</sub> einer höheren Krebsanfälligkeit unterliegen. Das gesamte Untersuchungsgut ergibt für Frauen der Gruppe A eine um zirka 12% erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einem Genitalcarcinom zu erkranken, bezogen auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Frauen aller anderen Blutgruppen (siehe Vergleich A:(B+O+AB), Tab. 7). Dieses Ergebnis ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $5 \cdot 10^{-8}$  zweifellos gesichert. Die Heterogenität ist mit einem P von 0,045 zwar relativ



groß, liegt aber um 6 Zehnerpotenzen niedriger als die Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem Abweichungs- $\chi^2$  (Abweichung des X-Wertes von 1). Infolgedessen erfährt die statistische Sicherung des Ergebnisses keine Einschränkung.

Nach unserer Statistik kann für alle Formen des weiblichen Genitalkarzinoms ausgesagt werden, daß Frauen der Gruppe  $A_1$  eine um 19% höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit besitzen als Frauen aller anderen Blutgruppen (siehe  $A_1:(A_2+B+O+AB)$ -Vergleich, Tab. 7), oder, gleichbedeutend: Unter Patientinnen mit einem Genital-Ca. finden sich 1,19mal mehr Frauen der Blutgruppe  $A_1$ , als der Erwartung entsprechen würde. Dieses Ergebnis ist mit einem  $\chi^2$  von 24,287 gesichert; das entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $8 \cdot 10^{-7}$ , das heißt, unter 80 000 000 gleichartigen Untersuchungsreihen würde dieses Ergebnis nur 1mal zufallsbedingt auftreten. Diese Aussage beinhaltet das Gesamtergebnis für das weibliche Genitalkarzinom. Es ist nur insofern unvollständig, als die Frauen der Blutgruppe AB nicht nach den A-Untergruppen aufgeschlüsselt werden konnten. Die nach einer Aufschlüsselung erhaltenen Beobachtungszahlen waren in den einzelnen Stichproben zu klein, als daß sie zu zuverlässigen Ergebnissen hätten führen können (siehe ferner Collum-Ca. und Diskussion).

### Die ABO-Abhängigkeit der einzelnen Ca.-Formen

Analog der Aufschlüsselung des Gesamt-Ca. wurden die Daten für das Collumcarcinom ausgewertet (Tab. 8). Sinngemäß führte die Auswertung zu dem gleichen Ergebnis: Erhöhte Häufigkeit der Blutgruppe A, speziell  $A_1$ , unter den Patientinnen gegenüber den Kontrollen. Auch hier gleiche

Tabelle 8

Collum-Ca.	Umfang der Stichprobe	Relative Häufigkeit $\bar{X}$	$\chi^2_1$	P	Heterogenitäts- $\chi^2$	P
A : O	7 085	1,156	25,615	$4 \cdot 10^{-7}$	17,430	0,07
$A_1$ : O	2 312	1,280	23,889	$10^{-6}$	7,817	0,10
$A_2$ : O	2 312	1,024	0,064	0,80	2,009	0,72
B : O	7 085	0,999	0,008	0,93	11,231	0,34
AB : O	7 085	1,108	3,526	0,06	7,868	0,65
A : (B+O+AB)	7 085	1,120	20,591	$6 \cdot 10^{-6}$	19,655	0,035
$A_1$ : ( $A_2$ +B+O+AB)	2 312	1,273	28,832	$9 \cdot 10^{-8}$	3,751	0,44

relative Häufigkeit der Gruppen  $A_2$  und B, auffallend jedoch der X-Wert von 1,108 für den AB:O-Vergleich. Die Abweichung und der Umfang der Stichprobe ergibt zwar nur ein Abweichungs- $\chi^2$  von 3,526 ( $P=0,06$ ), in Anbetracht der guten Homogenität zwischen den Einzelstichproben ( $P=0,65$ ) kann dieses Ergebnis aber als ein Hinweis angesehen werden, daß die Erkrankungswahrscheinlichkeit von AB-Frauen ebenfalls erhöht sein könnte. Auf die Bedeutung dieses Befundes wird in der Diskussion näher eingegangen.

Insgesamt sind die X-Werte des Collumcarcinoms etwas höher als die des Gesamt-Ca. Man darf daraus entnehmen, daß insbesondere das Collum-Ca. für die Korrelation des weiblichen Genitalcarcinoms mit der Gruppe A eine Rolle spielt.

Besonders gut kommt in Tabelle 8 die Bevorzugung der Frauen der Untergruppe  $A_1$  zum Ausdruck. Während der A:(B+O+AB)-Vergleich zu einem X-Wert von 1,12 führt, beträgt X im  $A_1:(A_2+B+O+AB)$ -Vergleich bereits 1,27, das heißt:  $A_1$ -Frauen weisen eine um 27% höhere Empfänglichkeit für ein Collumcarcinom auf als Frauen der anderen Blutgruppen. Die statistische Sicherung ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $9 \cdot 10^{-8}$  sehr gut, ebenfalls gut ist die Homogenität zwischen den Einzelstichproben ( $P=0,44$ ).

Neben dem Collumcarcinom, das die häufigste Carcinomform des weiblichen Genitale darstellt, wurden das Ovarial-, das Corpus- und das Vaginal-Ca. auf Korrelationen zum ABO-System untersucht (Tab. 9). Die zur Verfügung stehenden Patientengruppen in den Einzelstichproben waren jedoch bereits so klein, daß aus den Berechnungen nur ein Überblick zu erhalten war, ohne daß es gelang, statistisch so überzeugende Ergebnisse zu gewinnen, wie sie für das Gesamt-Ca. und das Collum-Ca. vorliegen. Die durchgeführten Vergleiche erstreckten sich nur auf die beiden größten Gruppen A und O sowie auf den A:(B+O+AB)-Vergleich. Danach besteht von allen geprüften Ca.-Lokalisationen für das Ovarialcarcinom die engste Beziehung zur Gruppe A. Der X-Wert beträgt (A:B+O+AB) 1,167,  $\chi^2=7,1$ . Die hiermit gegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,0075 läßt mit sehr großer Wahrscheinlichkeit erwarten, daß eine Vergrößerung des Materials eine bessere statistische Signifikanz zustandebringen wird. Die Homogenität zwischen den Einzelstichproben ist mit einem P-Wert von 0,76 sehr gut.

Den nächstniedrigeren X-Wert ergibt das Corpus-Ca. Der A:(B+O+AB)-Vergleich zeigt, daß die Blutgruppe A unter den Patientinnen 1,107mal häufiger ist, als auf Grund der Kontrollen zu erwarten wäre. Dieses Ergebnis führt zu einem  $\chi^2$  von 4,4; die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit 0,034 in Anbetracht der hier anzuwendenden Kriterien nur als ein Hinweis

aufzufassen, daß auch das Corpus-Ca. möglicherweise in Beziehung zur Gruppe A steht. Zum Beweis sind jedoch umfangreichere Untersuchungen erforderlich.

Die 834 Fälle von Vaginal-Ca. ergeben im A:(B+O+AB)-Vergleich einen X-Wert von 1,08. Es liegt offenbar nur eine geringe Korrelation zur Gruppe A vor. Eine statistische Absicherung war bei dem geringen Umfang der Gesamtstichprobe für diese Carcinomform nicht zu erwarten.

Zusammenfassend zeigen also die Ergebnisse der Tabellen 7–9, daß die relative Häufigkeit der Blutgruppe A bei Patientinnen mit einem Genitalcarcinom einen Mittelwert darstellt, der sich aus unterschiedlichen relativen Häufigkeiten bei den einzelnen Ca.-Lokalisationen zusammensetzt. Nach den vorliegenden Daten ist offenbar das Ovarialcarcinom am engsten mit der Blutgruppe A korreliert, es folgen das Collum-, Corpus- und Vaginal-Ca. mit abnehmender Korrelation.

Tabelle 9

	Umfang der Stichprobe	Relative Häufigkeit $\bar{X}$	$\chi^2_1$	P	Heterogenitäts- $\chi^2$	P
Ovarial-Ca.						
A : O	1 300	1,165	5,604	0,018	5,233	0,81
A : (B+O+AB)	1 300	1,167	7,111	0,0075	5,835	0,76
Corpus-Ca.						
A : O	1 860	1,080	2,277	0,13	7,316	0,50
A : (B+O+AB)	1 860	1,107	4,478	0,034	8,484	0,40
Vaginal-Ca.						
A : O	834	1,043	0,291	0,59	6,653	0,58
A : (B+O+AB)	834	1,080	1,191	0,28	7,249	0,51

#### *Die Prüfung auf eine Korrelation zwischen dem weiblichen Genitalcarcinom und dem Rhesussystem*

Von nahezu 8000 Patientinnen lagen auch die Rh-Bestimmungen vor. Tabelle 7 gibt das Ergebnis des Häufigkeitsvergleichs von 10 Einzelstichproben wieder ( $x$ -,  $w$ -,  $wy$ - und  $wy^2$ -Werte der Einzelstichproben siehe Tabelle 2). Der X-Wert beträgt nur 1,016, die Abweichung vom Wert 1 ist mit einem  $\chi^2$  von 0,208 statistisch nicht signifikant. P beträgt 0,65, das Ergebnis ist zufallsbedingt. Die Homogenität zwischen den Einzelstichproben ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,24 ausreichend gut.



Das Ergebnis besagt, daß die Häufigkeit von Rh- und rh-Frauen unter der Patientinnengruppe mit der unter den Kontrollen übereinstimmt, zwischen dem weiblichen Genitalcarcinom und dem Rhesussystem besteht hiernach keine Korrelation.

Das angegebene Ergebnis wurde jedoch in folgender Hinsicht korrigiert: Bei der ersten Berechnung zeigte sich, daß von 11 Einzelstichproben nur zwei durch besonders hohe  $x$ - und  $wy^2$ -Werte auffielen. Während die  $x$ -Werte im allgemeinen um den Wert 1 schwankten, die  $wy^2$ -Werte kaum den Wert 1 erreichten, wiesen die Stichproben von *Mosler* und die von *Preisler*  $x$ -Werte von 1,8 beziehungsweise 2,0 und  $wy^2$ -Werte (= Abweichungs- $\chi^2$ ) von 21 beziehungsweise 28 auf. Für das Gesamtmaterial ergab sich daraus aber eine Heterogenität zwischen den Einzelstichproben, deren P-Wert unter dem des Abweichungs- $\chi^2$  lag (größenmäßig  $10^{-6}$  und  $10^{-4}$ ). Anhand dieser Werte war deutlich, daß die beiden genannten Einzelstichproben Ausnahmen aus der Reihe der anderen darstellten.

Als Ursache ergab sich, daß die für die Stichprobe «*Mosler*» verwendete Kontrollstichprobe einen rh-Prozentsatz von über 25% aufwies und damit weit außerhalb der Norm lag. Verantwortlich dafür war ein erhöhter Anteil an rh-negativen Schwangeren, die einen Teil der Kontrolle ausmachten. Der Rh-Häufigkeitsvergleich zwischen Patientinnen und Kontrollen mußte dann natürlich zu den genannten Werten führen, die aber mit dem hier zur Diskussion stehenden Problem nichts zu tun hatten. Die Verwendung der Kontrollstichprobe ohne die Gruppe der Schwangeren (Stationen und Ambulanz, ohne Schwangerenfürsorge) ergab dann auch die den übrigen Stichproben angepaßten Werte, wie sie aus der Tabelle 2 zu entnehmen sind.

Die zweite aus der Reihe fallende Stichprobe, «*Preisler*» (siehe *Preisler, Sigmond und Stegmann*, 1959), konnte allerdings nicht auf gleiche Weise aufgeklärt werden. Hier weisen tatsächlich die Ca-Patientinnen einen auf zirka 8% herabgesetzten Prozentsatz an rh-Negativen auf, so daß die vorliegenden  $x$ -,  $w$ -,  $wy$ - und  $wy^2$ -Werte (2,085; 52,559; 38,606; 28,357) zunächst als «echt» anzusehen sind. Die Berechnung des Gesamtergebnisses einschließlich der *Preislerschen* Stichprobe ergab aber eine Irrtumswahrscheinlichkeit für X (beziehungsweise Y) von  $7 \cdot 10^{-2}$ , für die Heterogenität zwischen den Einzelstichproben aber ein P von  $6 \cdot 10^{-5}$ . Damit ist mit statistischer Sicherheit nachgewiesen, daß die Stichprobe «*Preisler*» mit ihrem Ergebnis von allen anderen Stichproben abweicht und nicht mit den anderen zusammengelegt werden darf.

Infolgedessen umfaßt das Gesamtergebnis für den Rh:rh-Vergleich nur 10 Einzelstichproben mit dem oben bereits genannten Ergebnis. Auf Grund dieses Ergebnisses ist aber mit einer Beziehung zwischen der Empfänglich-

keit für ein weibliches Genitalkarzinom und dem Rhesussystem nicht zu rechnen. Welche Ursache zu dem ungewöhnlichen Ergebnis der *Preisler*-schen Stichprobe geführt hat, ist unbekannt. Es mag aber als Beispiel dafür dienen, wie irreführend die Verallgemeinerung eines einzelnen Ergebnisses sein kann.

### *Diskussion*

Ausführliche Diskussionen zum Thema «Blutgruppen und Krankheit» liegen bereits in größerem Umfange vor (siehe Literaturverzeichnis). Im Anschluß an die Mitteilung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung möchten wir nur kurz die Informationen zusammenfassen, die aus den bisherigen statistischen Arbeiten über blutgruppenabhängige Krebsempfänglichkeit zur Aufklärung der den statistischen Ergebnissen zugrundeliegenden biologischen Vorgänge gewonnen werden können. Informationswert besitzen besonders die Befunde über die Lokalisationsabhängigkeit der Blutgruppenbeziehungen des Krebses, über die Beziehung des Krebses nur zu einer einzigen Untergruppe des ABO-Systems, über die Unterschiede zwischen den Blutgruppensystemen in bezug auf das Carcinom und über den unterschiedlichen Korrelationsgrad in den Einzelstichproben.

Die Ergebnisse unserer Statistik stellen das weibliche Genitalkarzinom an die Seite des Magencarcinoms (*Aird und Mitarb.*, 1955): Für beide Erkrankungen besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Personen der Blutgruppe A gegenüber denen der Gruppe O. Der Grad der Korrelation ist beim Genital-Ca. offenbar etwas geringer als beim Magencarcinom. Die Parallelität zwischen Magen- und Genitalkarzinom erstreckt sich auch auf das Verhalten der Blutgruppe B; Personen der Gruppe B unterliegen der gleichen Erkrankungschance wie die der Gruppe O. Über das Verhalten der Gruppe AB in bezug auf das Magencarcinom liegen leider keine Daten vor.

Weitere Carcinomarten, über die Informationen über ihre Blutgruppenkorrelationen vorliegen, sind das Colon- und Rectum-Ca., das Lungen- sowie das Mamma-Ca. Für jede einzelne dieser Erkrankungen besteht kein Unterschied zwischen der Anfälligkeit für Personen der Gruppe A und O, so daß sie *Roberts* (1957, 1959; Übersicht auch bei *Helmbold*, 1959) zu einer Gruppe von insgesamt 7600 Patienten zusammenfassen konnte.

Auch unsere Untersuchungen bestätigen in gewissem Umfange eine Lokalisationsabhängigkeit der Blutgruppenbeziehungen des Carcinoms, da Ovarial- und Collum-Ca. eine bevorzugte ABO-Abhängigkeit erkennen lassen. Man sollte also annehmen, daß die Bedingungen, unter denen es zu

einer Korrelation zwischen Krebs und ABO-System kommt, von den besonderen Bedingungen der Krebsentstehung oder -entwicklung in den betreffenden Organen und Geweben abhängig ist. So ist zum Beispiel in Betracht zu ziehen, daß das Ovarium (siehe Ovarialzyste) und die Magenschleimhaut besonders reich an spezifischen Blutgruppensubstanzen sind. Neben der Lokalisationsabhängigkeit der ABO-Korrelation bestimmter Carcinome führt der Nachweis der Bedeutung der Untergruppe  $A_1$  zu einer weiteren Einengung und Abgrenzung des Problems «Blutgruppen und Krankheit». Wie wir sowohl für das Gesamt-Genitalkarzinom als auch für das Collumcarcinom nachweisen konnten, bezieht sich die erhöhte Krebsanfälligkeit von Frauen der Gruppe A nur auf diejenigen der Untergruppe  $A_1$ . Hinweise auf den biologischen Hintergrund der ABO-Korrelationen des Carcinoms müssen sich also aus dem Unterschied zwischen  $A_1$  und  $A_2$  ableiten lassen. Sollte  $A_1$  auf Grund seiner ausgeprägten spezifischen Antigeneigenschaften für die Korrelation des Carcinoms zum ABO-System verantwortlich sein, so müßte sich ein Dosiseffekt zwischen  $A_1A_1$  und  $A_1O$  ergeben (Watkins und Morgan, 1959). Es wäre also zu erwarten, daß eine weitere Aufschlüsselung in den A-Genotyp zur Aufdeckung einer besonders hohen relativen Häufigkeit der  $A_1$ -Homozygoten unter den Krebspatienten führen würde. Leider liegen derartige Untersuchungen nicht vor. Einen Hinweis für die Berechtigung dieser Gedanken ergibt aber die Beziehung des Collumcarcinoms zum ABO-System. Hier wirkt sich anscheinend die  $A_1$ -Eigenschaft besonders stark aus, wie der  $A_1:(A_2+B+O+AB)$ -Vergleich erkennen läßt. Der X-Wert von 1,10 im AB:O-Vergleich deutet doch darauf hin, daß eine gewisse Bevorzugung für das Carcinom auch Frauen der Gruppe AB betrifft. Da hierbei  $A_1B$ - und  $A_2B$ -Personen zusammen erfaßt wurden, läßt sich leicht vorstellen, daß analog den  $A_1$ - und  $A_2$ -Personen auch nur Frauen der Gruppe  $A_1B$  einer höheren Krebsempfänglichkeit unterliegen.

Auf den ersten Blick könnte man annehmen, daß die H-Substanz für die Beziehung zwischen Krebs und ABO-System verantwortlich wäre, da sich die beiden extrem verschieden verhaltenden Gruppen  $A_1$  und O nicht nur durch die besondere serologische Spezifität, sondern auch durch den H-Anteil unterscheiden. Im Mangel an H-Substanz stehen aber Personen der Gruppe  $A_1$  denen der Gruppe AB am nächsten, so daß zumindest eine größere Ähnlichkeit bezüglich des Krankheitsverhaltens zwischen  $A_1$  und AB als zwischen AB und O bestehen sollte. Wie unsere Statistik beweist, ist das aber keineswegs der Fall. Auf weitere Diskussionen muß hier jedoch verzichtet werden; es sei auf die ausführlicheren Betrachtungen bei Vogel und Helmbold (1960) hingewiesen.



Ein weiterer Punkt, der zur Aufklärung der den statistischen Ergebnissen zugrundeliegenden biologischen Mechanismen beisteuern könnte, ist die Beobachtung, daß zwar eine Korrelation zwischen Krebs und ABO-System, aber nicht zwischen Krebs und Rhesussystem besteht. Die betreffenden biologischen Vorgänge müssen also an ganz besondere Eigenschaften des ABO-Systems gebunden sein, die das Rh-System nicht besitzt; genauer gesagt: der Unterschied zwischen Rh und  $A_1$  kann weitere Informationen zu unserem Problem darbieten. Bei der Suche nach den biologischen Hintergründen der Abhängigkeit der Häufigkeit bestimmter Krebsformen vom ABO-System ist auch zu berücksichtigen, daß der Korrelationsgrad in den einzelnen Stichproben sehr unterschiedlich ist. Wir sind noch nicht sicher, ob es sich nur um normale Streuungen handelt, oder ob nicht außerhalb des Zufalls liegende Einflüsse wirksam sind, deren Vorbedingungen sich in den einzelnen geprüften Populationen unterscheiden. Diese Ansichten drängen sich vor allem bei der Beurteilung der Ergebnisse etwa gleichgroßer Stichproben (zum Beispiel Heidelberg und Leipzig) auf. Wir rechnen also damit, daß auch die Frage zu beantworten ist, warum in der einen Population eine sehr enge, in der anderen aber eine weniger enge Korrelation zwischen Krebsanfälligkeit und Blutgruppe  $A_1$  besteht. Alle diese genannten Befunde heben heute die Frage nach Zusammenhängen zwischen Blutgruppen und Krankheiten aus dem rein statistischen Bereich heraus und sollten die Grundlage für ein experimentelles Angehen des Problems darstellen.

Unsere eigenen Anschauungen über die möglichen biologischen Mechanismen der Korrelationen zwischen ABO-System und bestimmten Erkrankungen wurden im Sinne einer Arbeitshypothese an anderer Stelle niedergelegt (Helmbold, 1959).

### *Zusammenfassung*

An einer Gesamtstichprobe, bestehend aus 14 Einzelstichproben mit insgesamt 13 310 Patientinnen, konnte statistisch nachgewiesen werden, daß Frauen der Blutgruppe A, und zwar speziell der Untergruppe  $A_1$ , signifikant häufiger von einem Genitalkrebs befallen werden als Frauen aller anderen Blutgruppen des ABO-Systems ( $A_2$ , B, O, AB).

Ein entsprechendes Ergebnis konnte für die Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Collumcarcinom gewonnen werden. Der Korrelationsgrad zwischen der Blutgruppe  $A_1$  und dem Collum-Ca. ist wesentlich höher als der für das Gesamt-Ca. Hiernach besitzen Frauen der Gruppe  $A_1$  eine um 27% erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit gegenüber Frauen aller andern Blutgruppen.

Der für das weibliche Genital-Ca. ermittelte Korrelationsgrad zum ABO-System stellt einen Mittelwert dar, der sich aus einer relativ hohen ABO-Korrelation des Ovarial- und Collumcarcinoms gegenüber der von Corpus- und Vaginal-Ca. zusammensetzt.

Eine Beziehung des weiblichen Genitalcarcinoms zum Rhesussystem konnte anhand einer Gesamtstichprobe von nahezu 8000 Patientinnen ausgeschlossen werden.

Die Gesamtergebnisse sind den Tabellen 7-9 zu entnehmen.

### *Summary*

The ABO and Rh blood group frequencies observed in a material (of 13,310 females) combining 14 series of patients with carcinoma of the genital system have been compared with suitable controls. The incidence of genital carcinoma in persons of group  $A_1$  relative to its incidence in persons of the other blood groups is increased with very high significance. This tendency is most pronounced in cases of carcinoma of the cervix and of the ovary.

No evidence for association with the Rh blood groups (D positive and negative only) was found.

### *Résumé*

En se basant sur 14 groupes d'échantillonnage individuel englobant en tout 13 310 patientes, l'auteur a pu montrer statistiquement que les femmes du groupe A et spécialement du sous-groupe  $A_1$  sont atteintes significativement plus fréquemment d'un carcinome génital que les femmes des autres groupes du système ABO ( $A_2$ , B, O, AB).

Le même résultat a été obtenu pour la probabilité d'une affection carcinomateuse du col. Le degré de corrélation entre le groupe  $A_1$  et le Ca du col est nettement plus haut que celui pour la totalité du Ca. La probabilité chez le groupe  $A_1$  est de 27% plus grande que chez les femmes des autres groupes sanguins. Pour le degré de corrélation entre le Ca génital et le système ABO, on a trouvé un chiffre moyen qui se décompose dans une corrélation relativement élevée dans les carcinomes de l'ovaire et du col, vis-à-vis du Ca de l'utérus et du vagin.

Une relation entre le carcinome génital chez la femme et le système Rhésus n'a pas pu être établie en examinant 8000 malades. L'ensemble des résultats est résumé dans les tableaux 7-9.

## LITERATUR

- Aird, I.; Bentall, H.H. and Roberts, J.A.F.: A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. Brit. med. J. i: 799-801 (1953).
- Clarke, C.A.; Evans, D.A.P.; McConnell, R.B. and Sheppard, P.M.: Brit. med. J. i: 603-607 (1959).
- Haldane, G.B.S.: The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. Ann. hum. Genet. 20: 309-311 (1956).
- Helmbold, W.: Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und Krankheiten. Betrachtungen zur Ursache der ABO-Frequenzverschiebung bei Patienten mit Carcinoma ventriculi, Carcinoma genitalis und Ulcus pepticum. Blut 5: 7-22 (1959).
- Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und bestimmten Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt 5: 65-70 (1960).
- Helmbold, W. und Prokop, O.: Die Bestimmung der ABO-Genfrequenzen mittels der Maximum-Likelihood-Methode und anderer Verfahren anhand forensischer Blutgruppenbestimmungen in Berlin. Blut 4: 190-201 (1958).
- Helmbold, W.; Krah, E und Bitz, H.: Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und weiblichem Genitalcarcinom. Auswertung der in Heidelberg erhobenen Befunde. Acta genet. 8: 207-218 (1958).
- Langmann, H.: Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Blutgruppen und weiblichem Genital- und Mammakarzinom. Med. Diss. (Bonn 1955).
- Pertzborn, E.: Untersuchungen über die Bedeutung des Blutgruppen-Ausscheidungssystems für die Carcinogenese des weiblichen Genital- und Mammacarcinoms. Med. Diss. (Bonn 1957).
- Preisler, O.; Sigmond, I. und Stegmann, H.: Blutgruppen und Rh-Faktor beim Genitalkarzinom. Zbl. Gynäk. 81: 493 (1959).
- Roberts, J.A.F.: Blood groups and susceptibility to disease. Brit. J. prev. soc. Med. 11: 107-125 (1957).
- Some associations between blood groups and disease. Brit. med. Bull. 15: 129-133 (1959).
- Serra, A.: Considerazioni intorno alla metodologia della ricerca sull'associazione fenotipica tra gruppi sanguigni e malattie nelle popolazioni umane. Acta genet. med. gemell. 7: Suppl. (1958).
- Speiser, P.: Krankheiten und Blutgruppen. Über Beziehungen zwischen den Genitalkarzinomen bzw. Mammakarzinomen bei Frauen, Blutgruppen und Rh<sub>0</sub>(D)-Faktor. Wien. klin. Wschr. 1958: 315-316.
- Stevens, W.L.: Statistical analysis of the ABO blood groups. Human. Biol. 22: 191-217 (1950).
- Vogel, F. und Helmbold, W.: Blutgruppen und normale Blutmerkmale. In: Handb. der Humangenetik. Hrsg.: P.E. Becker (G. Thieme, Stuttgart 1960). (Im Druck)
- Watkins, W.M. and Morgan, W.T.J.: Possible genetical pathways for the biosynthesis of blood group mucopolysaccharides. Vox Sang. 4: 97-119 (1959).
- Wehle, F.: Die Verteilung der klassischen Blutgruppen und des Rh-Faktors bei gutartigen und bösartigen Tumoren des weiblichen Genitale und der Mamma. Med. Diss. (Humboldt-Univ., Berlin 1957).
- Woolf, B.: On estimating the relation between blood group and disease. Ann. hum. Genet. 19: 251-253 (1955).



Paediatric Clinic, Faculty of Hygiene, Charles University, Prague  
Sexuological Institute, Faculty of Medicine, Charles University, Prague  
Institute of Biology, Faculty of Medicine, Charles University, Prague  
Endocrinological Research Institute, Prague

## A CONTRIBUTION TO THE GENETIC PROBLEM OF ADRENOGENITAL SYNDROME

By B. BLEHOVÁ, J. ČÍŽKOVÁ-PISAŘOVIČOVÁ, J. HYNIE  
B. SEKLA and L. STÁRKA

Many authors find that the brothers and sisters of children suffering from the adrenogenital syndrome of congenital origin also suffer from this disturbance. *Knudson* (1) analysed eight families with eleven children suffering from this disturbance. *Childs and co-workers* (2) examined 56 families, 76 members of which suffered from the adrenogenital syndrome. Twins with adrenogenital syndrome were described several times (3, 4). Having found the syndrome in various members of the same family, the authors were led to assume that the disease has a genetic foundation. All the patients described in literature so far had the same father and mother, no mention having ever been made of two brothers or sisters with the adrenogenital syndrome, who are the children of the same mother but of two different fathers, as was the case in our patients, and for this reason we are publishing this paper.

The case in question concerned two sisters suffering from the adrenogenital syndrome of congenital origin, the first of whom was eleven years old and the second seven-and-a-half years old when examined for the first time.

*Family anamnesis:* The mother was married twice. She was not related either to the first or to the second husband, nor were the two husbands related. She met her second husband only after the death of her first husband. During pregnancy she had high blood pressure, over 200 mm Hg, which was reduced between the pregnancies. She suffered from nausea in the course of all her pregnancies, especially intensively during the first three of them. The mother had two children with her first husband. The first child, normally delivered, died on the third day after birth and the

mother does not know the reason for its sudden death. Our patient J.G., suffering from the adrenogenital syndrome, is the second child. The mother remarried after the death of her husband. Her third child, V.Č., now 7½ years old, also suffers from the adrenogenital syndrome. Another child of this marriage, a girl now 2½ years old, is normal. There are no anomalies or cases of adrenogenital syndrome in the family or among relatives.

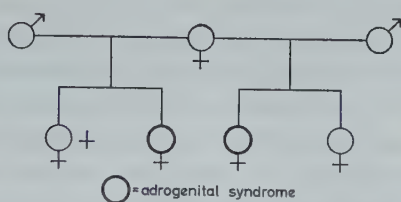


Fig. 1

Pedigree of the family

*The first patient, J.G.,* was born on April 8, 1948, as the second child of her mother. The delivery was spontaneous, with the head first, weight at birth 3.500 g, the child was breast-fed for three months and then fed according to medical advice. She had her first teeth when seven months old, she began to sit when eight months old, to walk when twelve months old, and to talk when two-and-a-half years old. During the first year of her life the parents found that her external genital organs were not normal. The child grew rapidly, maletype hair appeared on her body, but the growth of the girl soon stopped.

*Present state:* When examined on March 5, 1959 the girl weighed 46.50 kg, and was 142 cm tall. Her figure is short and stocky, the shoulders are broad and the muscles are strikingly developed. Facial skin is amply hyperaemic, there is acne on the nose and the forehead, as well as on the back and the chest. There is male-type ample hair growth in the arm-pits and on the mons veneris, the hair on the head is dense and grows deep down the forehead. There is also hair under the nose and in front of the ear. The limbs are also covered with fine hair. The larynx and the voice is virile, the heart and the abdomen are without pathological changes, the mammae are not developing, the blood pressure is 140/90. The results of subsidiary biochemical tests are normal. Female sex chromatin, X-ray examination of the bones revealed premature obliteration of cranial sutures, the interspatial epiphyseal plates are closed.

*Gynaecological examination:* Ample hair growth, peniform clitoris; no formation, either of the uterus or the ovaries, is palpable in the true pelvis per rectum. Skiagraphy shows a relatively broad and long vagina inserted in an apparently male hypospadiac urethra. A small uterine cavity with Fallopian tubes appeared behind it. Internal genital organs are completely feminine, probably including ovaries, whereas outwardly the genital organs appear as hypospadically masculine. Gonadotropins 4 R.U.

*The second patient, V.Č.,* born on July 5, 1952, now 7½ years old, was the third child of her mother. The delivery was normal, weight at birth was 3.100 g, the child was breast-fed for four months and then fed according to medical advice. Her psychomotoric development was normal. Already in the maternity home the mother was warned that the external genitals of the child were not normal. The child grew remarkably rapidly and hair began to grow at an early age.

*Present state:* The patient weighs 34 kg, and is 137½ cm tall, which is excessive for her age. The bones are strong, the muscles are over-developed, the skin is pale, with acne in the face. Hair in the arm-pits and on the mons veneris is already in evidence. The legs are covered with considerable hair. The voice is deep, coarse. The blood pressure is 110/80. The heart, lungs, and abdomen are without pathological changes. The mammae do not grow and the mamillae are inverted. The results of subsidiary biochemical tests are normal. X-ray examination of the bones reveals premature closing of epiphyseal discs. Female sex chromatin. Gonadotropins 4 R.U.

*Gynaecological examination* revealed peniform clitoris 5 cm. long with prepuce, a groove-like fissure under the clitoris, and the orifice of the urethra at the end of the fissure. A formation of the size of a bean, which might correspond to the uterus, is palpable per rectum slightly off the centre. A thin, flexible formation proceeds from there and gives the impression of chorda uteroinguinalis; quite a small formation, palpable on the right near the wall of the pelvis, may correspond to the right ovary.

*Endoscopic examination* of the hypospadiac urethra of the male type disclosed a polypous formation with orifice, probably hymeneal, in the place of colliculus seminalis. It was impossible to penetrate the orifice with endoscope, but a thinner bougie penetrated it and, when taken out, was covered with sticky fluid similar to that coming out of the cervix and the vagina.

In the course of *urethrography* under pressure the contrast substance did not penetrate the vagina.

*Steroid examination:* Under basal conditions remarkably high 17-ketosteroid values (c.f. Table No. 1) as well as 17-ketogenic steroids at a relatively



Table 1

Basal values of steroid excretion (mg/24 hours)

	J. G. (AGS)	V. Č. (AGS)	I. Č. (normal sister)	E. Č. (mother)	V. Č. (father)
17-KS	83.9	56.3	1.2	9.7	9.9
17-KGS	75.9	22.4	0.9	2.2	6.5
pregnan-3a, 17a, 20a-triol	65.9	19.8	0.02	1.1	0.9
17-OHCS	10.3	1.6	—	—	—

low level of Porter-Silber positive corticoids (17-OHCS) may be found in both sisters: the difference between 17-KGS and 17-OHCS is due to the extreme quantity of the produced pregnan-3a, 17a, 20a-triol, typical for congenital adrenogenital hyperplasia (5, 6, 7), i.e. a disturbance of the biosynthesis of corticoids in the adrenal cortex, described by *Finkelstein* (8) as adrenocortical heterofunction. The fractionation of 17-ketosteroids, with a markedly elevated level of all 17-ketosteroids, and especially of androsterone, etiocholanolone, 11-hydroxyandrosterone, and 11-ketoetiocholanolone, is supported by the findings of other authors under similar conditions (7, 9).

The situation was to a considerable extent adjusted after administering prednison for five months (to 5.7 and 5.5 mg KS/24 h respectively), but the level of pregnantriol is again elevated several times above the normal as soon as the administration of prednison is stopped (from 1.4 and 0.5 to 5.5 and 2.1 mg/24 h). It reaches a very high extreme level after stimulation by ACTH especially in the case of the first patient (to 26,9 mg/24 h), though the response to ACTH is very marked in the case of both patients. The first patient has a more accentuated adrenogenital syndrome from the point of view of steroid diagnosis. Steroid examination findings in the case of the father of the second patient and the normal third child are normal both at basal values and also during functional tests. In the case of their mother the possibility of an insufficiency of corticoid biosynthesis in the direction of heterofunction is indicated by a relatively low excretion of 17-ketogenic steroids; this equals the lower normal limit in a woman (over 50 years of age) (10). The level of pregnantriol after ACTH (from 1.1 to 3.1 mg/24 h) points to the possibility of adrenocortical heterofunction, even though it is not clinically manifested.

### *Summary*

Two sisters with the congenital adrenogenital syndrome were described. They had the same mother, but their fathers were different. The mother became acquainted with her second husband only after the death of the first one. She was not related to either of them, nor were the two husbands related. The pedigree may be seen from Figure No. 1.

Table No. 1 shows the high values of androgenic steroids of the two patients. Insufficiency of corticoid biosynthesis in the direction of heterofunction was to be anticipated in the case of their mother on the basis of hormonal examination, although it was not strikingly apparent clinically. The second father and another sister had normal hormonal values and were normal clinically also.

Most authors of world reputation assume that congenital adrenocortical hyperplasia is conditioned by the mutant homozygous gene. The observations we have described do not seem to support this theoretical assumption, for our two patients had the same mother but different fathers who were not inter-related.

### *Zusammenfassung*

Es wurden zwei Schwestern mit angeborenem adrenogenitalem Syndrom beschrieben. Sie hatten dieselbe Mutter, aber verschiedene Väter. Die Mutter lernte den 2. Mann erst nach dem Tode des ersten kennen. Sie war mit keinem von beiden verwandt, noch waren die beiden Ehemänner untereinander verwandt. Vergleiche den Stammbaum in Abbildung 1.

Tabelle 1 zeigt die hohen Werte androgener Steroide bei den zwei Patientinnen. Auf Grund von Hormonuntersuchungen wurde bei der Mutter eine Insuffizienz der Biosynthese von Corticoiden in Richtung auf eine Heterofunktion vermutet, obwohl sie klinisch nicht eindeutig hervortrat. Der zweite Vater und eine andere Schwester zeigten normale Hormonwerte und waren auch klinisch normal. Die meisten der bekannten Autoren vertreten die Meinung, daß die angeborene adrenocorticale Hyperplasie durch eine Mutation in homozygotem Zustand bedingt ist. Unsere hier beschriebenen Beobachtungen scheinen diese theoretische Annahme nicht zu bestätigen; denn unsere beiden Patientinnen hatten dieselbe Mutter und verschiedene, nicht miteinander verwandte Väter.

### *Résumé*

Deux demi-sœurs atteintes d'un syndrome adrénogénital congénital sont décrites. Elles ont la même mère, mais deux pères différents. La mère

a connu le deuxième mari seulement après la mort du premier. Il n'y a aucune parenté entre la mère et les deux maris, ni entre les deux maris eux-mêmes. Les deux malades ont un taux élevé de stéroïdes androgéniques. Chez la mère, un examen hormonal a permis de mettre en évidence, bien que cliniquement peu apparent, une insuffisance de la biosynthèse corticoïde dans le sens d'une hétérofonction. Le deuxième père et une autre sœur montrent des taux hormonaux normaux et sont également normaux du point de vue clinique. La plupart des auteurs admettent que l'hyperplasie adrénocorticale congénitale est due à un gène homozygote muté. L'observation des auteurs ne confirme pas cette conception théorique vu que les deux malades ont eu la même mère, mais des pères différents et qu'il n'y a aucune parenté.

## REFERENCES

1. *Kundson, A.G. Jr.*: Mixed adrenal disease of infancy. *J. Pediat.* 39: 408-423 (1951).
2. *Childs, B.; Grumbach, M.M. and VanWyk, J.J.*: Virilizing adrenal hyperplasia; a genetic and hormonal study. *J. clin. Invest.* 35: 213-222 (1956).
3. *Schneeberg, N.J.; Steinberg, A.; Malen, N.M.; Chernoff, B. and Yap, C.L.*: Congenital virilizing adrenal hyperplasia in identical twins. *J. clin. Endocrin. Metab.* 19: 203-212 (1959).
4. *Wolff, D.*: Femal pseudohermafroditism with adrenocortical failure in identical twins. *Arch. Dis. Childh.* 29: 132-145 (1954).
5. *Bongiovanni, A.M. and Clayton, G.W.A.*: A simplified method for the routine determination of pregnandiol and pregnantriol in urine. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 94: 180-186 (1954).
6. *Butler, G.C. and Marrian, G.F.*: The isolation of 3,17,20-Pregnantriol from the urine of women showing the adrenogenital syndrome. *J. Biol. Chem.* 119: 565-572 (1937).
7. *Masuda, M.*: Urinary ketosteroid excretion patterns in congenital adrenal hyperplasia. *J. clin. Endocrin. Metab.* 17: 1181-1190 (1957).
8. *Finkelstein, M.*: Adrenocortical heterofunction. *Acta endocrinol.* 30: 489-499 (1959).
9. *Pinsker, P.; Bultasová, H.; Horňáček, J. a Horák, M.*: K pathogenese nadledvinkových hyperplasií. *Čas. lék. čes.* 96: 1325-1333 (1957).
10. *Jorgensen, M.*: On the determination of 17-ketogenic steroids in urine. *Acta endocrinol.* 26: 424-442 (1957).

Authors' addresses: Dr. B. Blehová, Dr. J. Písařovičová-Čížková, Paediatric Clinic, Faculty of Hygiene, Charles University, Prague; Dr. J. Hyníe, Sexuological Institute, Faculty of Medicine, Charles University, Prague; Dr. B. Sekla, Institute of Biology, Faculty of Medicine, Prague; Dr. L. Stárka, Endocrinological Research Institute, Prague (ČSR)



From the Hospital J. J. Aguirre, University of Chile School of Medicine, Santiago, Chile

## A GENETIC STUDY OF BLOOD PRESSURE IN CHRONIC PYELONEPHRITIS

By RICARDO CRUZ-COKE

It has been established that chronic renal infection accompanied by extensive atrophic changes in the renal parenchyma is an important factor in the development of arterial hypertension (*Longcope*, 1937). According to *Kleeman* (1960), on the basis of autopsy material, the incidence of hypertension in all types of chronic pyelonephritis is from 44% to 58%, and in the atrophic type 70%. *Butler*, in 1937 established the hypothesis that unilateral chronic pyelonephritis was a direct cause of hypertension, and after the removal of the affected kidney blood pressure would return to normal range. Nevertheless, reviewing the literature, *Smith* (1956) showed that the surgical treatment had failed in nearly two thirds of the operations performed. On the other hand, it has been established that some patients with urinary tract deformities and chronic renal infection with advanced renal damage, never develop hypertension (*Lyon*, 1959). According to *Keefer* (1957), hypertension of pyelonephritis can not be dependent on the renal infection activity, and often progresses when the disease is in the healed state. All these studies showed that there exists an irregular association of hypertension to pyelonephritis and that renal etiology probably does not play the only role in the increase of the blood pressure in the pyelonephritic patient.

The analysis of the relationships between pyelonephritis and hypertension shows, according to *Kleeman* (1960), the possibility that pyelonephritis accentuates or intensifies a pre-existing hypertension regardless of its etiology. *Woods* (1958) has demonstrated that rats with hypertension induced by desoxicorticosterone acetate, exhibited an increased susceptibility to the pyelonephritis produced by intravenous injections of *E. Coli*. Nevertheless, according to *Kleeman*, the direct causal relationship of pyelonephritis to hypertension has not yet been established. In rats it has been impossible to produce hypertension during the course of experimental pyelonephritis (*Guze*, 1960).

In 1956, *Brod* found that the incidence of hypertension was significantly higher in those pyelonephritic patients with a family history of hypertension. In 1957, *Keefer* recognized that the study of the relation of hypertension to pyelonephritis must take into account the genetic factor involved in the pathogenesis of the hypertension. The existence of an hereditary factor as a component in the etiology of hypertension has been demonstrated by *Pickering* (1955) and *Miall and Oldham* (1955, 1957). Reviewing this problem we have found (*Cruz-Coke*, 1959) that the hereditary factor was very similar in patients with "essential" hypertension and in patients with "renal" hypertension.

In accordance with these previous observations we have thought that by studying the levels of the arterial pressure of the relatives of the patients with chronic pyelonephritis "with" and "without" hypertension, it would be possible to distinguish the influence of the genetic factor from the renal factor in the etiology of the hypertension, and to find an explanation of the relationship between hypertension and pyelonephritis.

#### *Material and Methods*

We have studied the diastolic blood pressure levels of two groups of individuals, a) 54 first degree relatives of 15 patients with hypertensive chronic pyelonephritis and, b) 37 first degree relatives of 13 patients with chronic pyelonephritis without hypertension. The 28 patients with chronic pyelonephritis whose relatives were observed, were selected according to the following conditions: 1. existence of extensive urinary tract deformities demonstrated by the intravenous and/or the retrograde pyelography, 2. signs of nephritis shown by proteinuria and/or hematuria, and 3. existence of gross active chronic renal infection, revealed in samples of aseptic urine taken by catheterization. Table 1 shows the distribution by age and sex of the diastolic blood pressure score in the 28 patients. According to this table, the two types of pyelonephritic patients, "with" and "without" hypertension, had similar quantitative and qualitative characteristics, with the only exception of their diastolic pressure scores.

The two groups a) and b) were relatives of both sexes of patients hospitalized in the *Hospital J.J. Aguirre*. They were selected by chance among the relatives who came to visit the patients in the hospital. A single reading of casual blood pressure by one observer was made in the relatives. The material was divided according to age by fifteen year age groups, ranging from 10 to 69 years of age. The method of the "age adjusted score" (*Pickering*, 1955) was applied to study tensional levels in relation to age and in the comparison between the two types of patients and their relatives.

Table 1

Distribution by age and sex, diastolic pressure scores and characteristics of renal damage of 28 patients with chronic pylonephritis

No.	case	Sex	Age	Diastolic blood pressure mm Hg		duration years	Renal damage
				reading	age adjusted score		type of lesion
hypertensives							
1.	A. S.	f	46	105	+ 25	2	bilateral
2.	U. C.	f	49	130	+ 50		right obstructive
3.	E. C.	f	49	130	+ 50	6	right atrophic
4.	J. G.	m	41	135	+ 75		right retraction
5.	M. P.	f	27	130	+100	5	right hydronephrotic
6.	A. D.	f	30	110	+ 50	2	bilateral atrophic
7.	I. M.	f	28	110	+ 60	3	right hydronephrotic
8.	R. R.	m	34	130	+ 90		right obstructive
9.	A. C.	f	31	130	+ 80	1	right obstructive
10.	M. F.	f	61	140	+ 60	11	right atrophic
11.	H. V.	m	34	140	+100	5	double ureter
12.	M. O.	f	52	135	+ 50		right ptosis
13.	A. S.	f	48	110	+ 30		right atrophic
14.	T. R.	f	48	150	+ 70	10	bilateral
15.	Y. A.	f	37	110	+ 40	10	right hydronephrotic
mean			41	126.3	+ 63		
normotensives							
16.	L. A.	f	72	80	— 10	20	right hydronephrotic
17.	E. M.	f	24	70	0		right hydronephrotic
18.	O. L.	f	43	65	— 20		right obstructive
19.	G. Z.	f	50	95	+ 5		bilateral
20.	M. Q.	f	16	70	0	1	right ptosis
21.	L. D.	m	14	80	+ 20	6	bilateral hydronephrotic
22.	M. Q.	f	33	60	— 20		bilateral
23.	G. M.	f	23	70	0	3	right ptosis
24.	M. A.	f	47	80	— 5		right retraction
25.	H. D.	m	27	85	+ 15	9	left hydronephrotic
26.	R. G.	m	65	80	— 10		bilateral obstructive
27.	A. A.	m	19	70	0	3	bilateral obstructive
28.	E. B.	f	48	85	0		double ureter
mean			37	76.1	— 2.5		

### Results

Table 2 presents the mean "age adjusted score" of the relatives of the two types of pylonephritic patients. It is possible to observe a significant



difference between the two groups. The relatives of the hypertensive type had a mean "age adjusted score" of +10.6 mm Hg and those of the normotensive type, -3.2 mm Hg. This significant difference is also showed in

Table 2

Distribution of mean age and mean age-adjusted score in 91 first degree relatives of chronic pyelonephritic patients

No.	case	Number of relatives over 10 years of age		Relatives observed	
		living	observed	mean age	mean age adjusted score
hypertensives					
1.	A. S.	5	4	25	+ 8.1
2.	U. C.	13	4	27	+ 22.5
3.	E. C.	6	2	21.5	+ 27.5
4.	J. G.	9	8	25.3	+ 3.7
5.	M. P.	3	2	31.5	+ 25.0
6.	A. D.	3	3	24.0	+ 2.5
7.	I. M.	7	7	24.8	+ 8.8
8.	R. R.	8	7	31.7	+ 11.4
9.	A. C.	4	2	25.5	+ 20.0
10.	M. F.	7	6	36.3	+ 8.3
11.	H. V.	3	2	44	+ 15.0
12.	M. O.	9	4	38.2	+ 5.0
13.	A. S.	1	1	53.0	+ 20.0
14.	T. R.	2	1	21.0	+ 10.0
15.	Y. A.	1	1	54.0	0
Total		81	54	mean 30.3	+ 10.6
normotensives					
16.	L. A.	3	2	49	+ 2.5
17.	E. M.	2	2	38	— 7.5
18.	O. L.	3	1	65	— 25.0
19.	G. Z.	5	2	51	+ 7.5
20.	M. Q.	5	4	30.5	0
21.	L. D.	6	4	20	+ 6.2
22.	M. Q.	10	3	33	+ 1.7
23.	G. M.	4	4	32	— 8.7
24.	M. A.	3	2	18	— 5.0
25.	H. D.	7	3	34	— 8.3
26.	R. G.	3	2	60	+ 10.0
27.	A. A.	9	4	31	0
28.	E. B.	7	4	21	— 18.6
Total		67	37	mean 32.0	— 3.2

Table 3, which compares the mean "age adjusted score" of the three groups of relatives. Table 4 presents the distribution of blood pressure in relation to age of the relatives of the normotensives and of the relatives of the hypertensive patients. This table also shows significant differences between the two series at all ages.

Table 3

Comparison of the mean "age adjusted score" of the different groups of first degree relatives

Groups of relatives	Relatives of normotensives		Relatives of hypertensives		Difference
	No. of cases	mean age adjusted score	No. of cases	mean age adjusted score	
Parents	9	—10.5	7	+ 2.1	12.6
Siblings	19	+ 1.0	26	+13.5	12.5
Children	9	— 5.0	21	+11.5	16.5
Total	37	— 3.2	54	+10.6	13.8

Table 4

Distribution of the mean diastolic pressures of 54 relatives of hypertensives and 37 relatives of normotensive chronic pyelonephritic patients

Age years	Relatives of normotensives			Relatives of hypertensives		
	No. of cases	Diastolic B.P. mm Hg mean	standard error	No. of cases	Diastolic B.P. mm Hg mean	standard error
10-24	17	65.6	$\pm 2.65$	22	76.2	$\pm 1.78$
25-39	7	77.1	$\pm 4.78$	18	85.0	$\pm 1.34$
40-54	7	83.5	$\pm 4.80$	10	91.5	$\pm 3.00$
55-69	6	78.3	$\pm 3.06$	4	91.0	$\pm 4.50$
Total	37			54		

### Discussion

As table 1 shows, the material submitted in this investigation is apparently homogeneous. The two tensional types of pyelonephritis had roughly the same age and sex distribution, and an equivalent duration of illness and structural damage. In spite of the difficulties in determining more precisely the anatomical and clinical characteristics, it may be stated that in our material the hypertensive type of pyelonephritis is comparable to the normotensive type as both groups present a similar chronic renal disease.

Now, if it is clear that there exists in a homogenous chronic renal disease subjects with two types of tensional levels, the renal etiology cannot be the only factor in raising of blood pressure. Another factor must play a role in the determination of the individual rise in blood pressure.

The results of this investigation as presented in Table 2 show that the pyelonephritic patient who develop hypertension had relatives with higher positive "age adjusted scores". On the other hand, the normotensive subjects have relatives with negative "age adjusted scores". Table 3 shows clearly this direct relationship in the groups of relatives, and Table 4 confirms the significant differences by age in absolute mean blood pressure scores. These different blood pressure levels in the relatives of the two types of pyelonephritic patients can only be attributed to the existence of an hereditary factor. Therefore, it is possible to establish that when a genetically determined low tensional level (negative "age adjusted score") exists, the pyelonephritic patients do not develop clinical hypertension.

Based on the results of this study we suggest that the hypertension in chronic pyelonephritis is determined essentially by a factor of hereditary nature, and that renal etiology plays an additional role.

### *Summary*

Two samples of first degree relatives of patients with chronic pyelonephritis with and without hypertension show significant differences in their diastolic blood pressure scores. As both types of pyelonephritic patients had similar characteristics their tensional differences can be attributed to the influence of hereditary factors.

### *Zusammenfassung*

2 Stichproben Verwandter 1. Grades von Patienten mit chronischer Pyelonephritis mit und ohne Hypertension zeigen signifikante Unterschiede in ihren diastolischen Blutdruckwerten. Da beide Typen von Patienten sonst ähnlich waren, können die Blutdruckunterschiede auf den Einfluß genetischer Faktoren zurückgeführt werden.

### *Résumé*

Deux séries de parents du premier degré atteints de pyélonéphrite chronique avec et sans hypertension montrent des différences significatives en ce qui concerne leur tension diastolique. Etant donné que les deux types



de pyélonéphrite présentent des caractères similaires, les différences tensionnelles doivent être attribuées à l'influence des facteurs héréditaires.

#### REFERENCES

- Brod, J.*: Chronic pyelonephritis. *Lancet* 270: 973 (1956).  
*Cruz-Coke, R.*: The hereditary factor in hypertension. *Acta genet.* 9: 207 (1959).  
*Keefer, C. S.*: Pyelonephritis, its natural history and course. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 100: 107 (1957).  
*Kleeman, C. R.; Hewitt, W. L. and Guze, L. D.*: Pyelonephritis. *Medicine* 39: 1 (1960).  
*Longcope, W. T.*: Chronic bilateral pyelonephritis; its origin and its association with hypertension. *Ann. intern. Med.* 11: 149 (1937).  
*Lyon, R. P.*: Hypogравic urine with uremia and normotension. *J. Urol.* 76: 685 (1956).  
*Miall, W. E. and Oldham, P. D.*: a) A study of arterial blood pressure and its inheritance in a sample of the general population. *Clin. Sci.* 14: 459 (1953). – b) The inheritance of arterial blood pressure. *Acta genet.* 7: 114 (1957).  
*Pickering, G. W.*: High blood pressure (Churchill, London 1955).  
*Smith, H. W.*: Unilateral nephrectomy in hypertensive disease. *J. Urol.* 76: 685 (1956).  
*Woods, J. W.*: Susceptibility of rats with hormonal hypertension to experimental pyelonephritis. *J. clin. Invest.* 37: 1686 (1958).

Author's address: Dr. R. Cruz-Coke, Antonio Varas 645, Santiago (Chile)

From the University Institute of Forensic Medicine, Copenhagen  
(Chief: Professor H. Gormsen, M.D.)

## THE DISTRIBUTION OF THE ABO-BLOODGROUPS IN THE DANISH POPULATION

By HENNING PEDERSEN

### *Introduction and Methodics*

Not only to the clinical sciences, but also to human genetics did *Landsteiner's* discovery of the ABO-bloodgroup system mean a great advance.

In 1924 *Bernstein* showed that in all probability the ABO-bloodgroup characters are dependant on three allelic genes, the dominant A- and B-genes and the recessive O-gene.

*Bernstein* also put forward the calculation formulas by means of which it is possible to calculate the gene frequencies on the basis of the observed phenotype frequencies. (In the following the frequency of the A-gene is called  $p$ , that of the B-gene  $q$ , and that of the O-gene  $r$ . The observed phenotype frequencies are called A, B, O, and AB.)

According to *Bernstein*

$$p = 1 - \sqrt{B+O}$$

$$q = 1 - \sqrt{A+O}$$

and

$$r = \sqrt{O}$$

As the sum  $p + q + r$  generally will not be 1, *Bernstein* introduced the factor

$$D = 1 - (p + q + r).$$

The corrected gene frequencies (the sum of which is always 1) are

$$p_c = p \left(1 + \frac{D}{2}\right)$$

$$q_c = q \left(1 + \frac{D}{2}\right)$$

$$r_c = \left(r + \frac{D}{2}\right) \left(1 + \frac{D}{2}\right)$$

From the corrected gene frequencies it is now possible to calculate the phenotype frequencies corresponding to the latter gene frequencies.

Further research has led to different calculation formulas, but *Bernstein's* method of calculation can still be used with satisfactory results.

In 1919 *L. and H. Hirszfeld* published a paper, dealing with geographical differences of the ABO-bloodgroup frequencies. Earlier it had not been known that such differences existed between different populations. Since then numerous authors have published their results of comprehensive investigations of the geographical bloodgroup variation in the whole world.

Among these may be mentioned *Boyd's* survey from 1939, *Mourant's* work, edited in 1954, and *Mourant, Kopec and Domaniewska-Sobczak's* extremely comprehensive tables of the ABO-bloodgroup distribution all over the world, published in 1958. In 1956 *Rosin* published an investigation of no less than 275.664 blood samples in Switzerland, and thereby mapped out this country with regard to the occurrence of the ABO-bloodgroup genes.

In Scandinavia *Beckman* has published an investigation of the blood-group distribution in Sweden (1959).

A number of Danish authors have published tables of the normal ABO-bloodgroup-distribution of the entire Denmark, but none has made any attempt at describing the geographical variations within this country.

In Denmark the following materials are found, which may form the basis of an investigation into geographical variations of the blood-group genes:

1. Bloodsamples in paternity cases,
2. of blood donors,
3. and of conscripts to the armed forces.

These materials partly overlap each other, and some uncertainty may arise if they are examined collectively.

The material must satisfy the following demands:

1. Exact information of the bloodgroup and the birthplace or the residence of each person.
2. The material must be unselected with regard to the bloodgroup, and therefore the persons of the material must be unrelated.
3. The material must be representative of the normal population, illustrating the normal occurrence of the bloodgroup genes in the population at issue. (In this connection it must be mentioned that a material including patients sent to a hospital has to be evaluated with caution because of the possible relation of certain diseases to different bloodgroups).
4. If possible it must include equal numbers of males and females, at best divided into age groups, the picture of possible evolutionary changes being much more distinct.



None of the existing materials in Denmark can fully satisfy those demands.

As regards a material of paternity cases the children and the mothers must be excluded; the children because they are related to the parents, the mothers because the variation between the observed and the calculated phenotype frequencies in this group is significant. Among others this may be caused by erythroblastosis within the ABO-bloodgroup system.

In an investigation of this kind the males of the paternity cases appear to be the most suitable persons, no significant variations being found between the observed and the calculated phenotype frequencies. Unfortunately the number of paternity cases with birthplace registered is too small at present to permit an investigation.

Donor materials have been found to be highly selected with regard to some of the blood groups; it may, however, be sufficiently reliable for the description of the regional variation, but not of the normal occurrence of the genes in the population (*Goldschmidt*, 1961).

A conscript material consists of males, but as no sex differences are known with regard to the bloodgroup, no greater errors will be made, using the males for the description of the bloodgroup distribution.

#### *Author's Material*

The present work is an examination of 28.055 Danish conscripts each of whom has been grouped at *Statens Seruminstitut*, Copenhagen. In each case information of the bloodgroup and the birthplace has been obtained.

As a rule the conscript is sent to do his military service at the regiment, which is nearest to his residence, and to some extent it is therefore possible to make a geographical selection beforehand.

In the present investigation it has been intended to collect a material, specially describing Jylland (Jutland, the peninsula forming the western and main part of Denmark), Copenhagen, the capital of the country, and the island of Bornholm in the Baltic Sea, the most eastern part of Denmark, and consequently the bloodgroup observations have been collected at the military installations of Viborg, Haderslev, Høvelte, and Bornholm.

The conscripts of this material are derived from the years 1946–1956.

By the following sorting out of the observations it appeared that the bulk of persons was born in one of the above mentioned three places, but additionally a good number of birthplaces were situated in the remaining parts of Denmark. These observations are included in the examination.

By the following analysis of the conscript material the birthplaces were

sorted out into the subregions appearing from the mapbooks of Denmark 1:100000, edited by Geodætisk Institut. Denmark is here divided into 120 subregions, each corresponding to one map-sheet. As the subregions of the map-books do not respect certain obvious borderlines as the Limfjord and the Lillebælt, the division of the country must be modified to some degree.

As expected, the material geographically appeared not to be equally distributed. Consequently it was necessary to merge subregions on some of the Danish islands, because the number of observations in those subregions was too small to permit a reliable statistical treatment.

The subregions are shown in fig. 1.

Quite naturally Denmark may be divided into the following mainregions:

Jylland	with a total of	1.620.693 inhabitants,
Copenhagen	with a total of	960.319 inhabitants,
Bornholm	with a total of	48.475 inhabitants,
Fyn	with a total of	366.323 inhabitants,
Sjælland	with a total of	733.129 inhabitants, and
Lolland-Falster-Møn	with a total of	145.518 inhabitants.

By the following statistical treatment the genetical reliability or the internal consistency of each subregion was tested by means of an ordinary  $\chi^2$  test (d.f.1) (Rosin, 1956), by which the variation between the observed and the calculated phenotype frequencies was tested.

This test is important, because significant variations may indicate that more, separated populations live in the same subregion. (For example this separation may be sustained by racial, religious or social distinctions.)

Significant variation may also mean that the material is defective.

It must be emphasized, that the internal consistency test ought to be performed in each subregion, because significant variations may disappear very easily, when more subregions are tested as a whole (cfr. Bornholm, mentioned below).

By the following statistical examination of the regional variation, the variation between the subregions in each main region was first tested, and then the main regions were compared to each other.

As significance-test a  $\chi^2$ -test was used also in this connection. It was chosen to compare the phenotype frequencies.

Unfortunately the material was not so large, that the variation between town and country could be examined in all subregions. Besides Copenhagen the cities of Ålborg-Nørresundby, Århus and Rønne are treated as separate subregions, however.

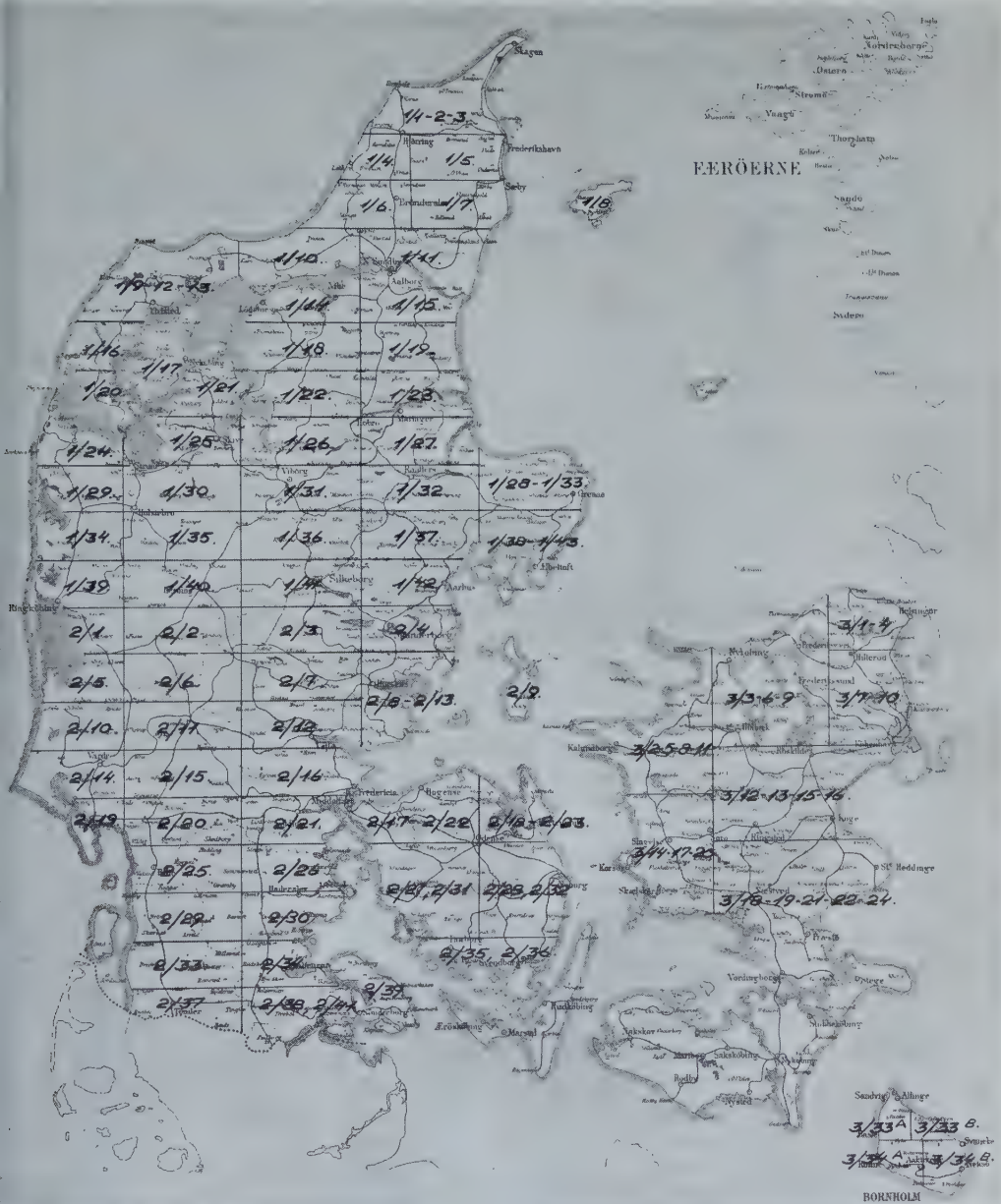


Fig. 1

Map of Denmark showing the division into subregions



*The Bloodgroup Distribution in Jylland*

By the examination of the internal consistency in the 64 subregions of Jylland, the following  $\chi^2$  values were found, which are tabulated in table 1.

*Table 1*

The bloodgroup distribution of the subregions in Jylland (in this and the following tables the figures in the lower line within each subregion indicate the expected frequencies)

Subregion	Total number of observations	O	A	B	AB	D	Internal consistency $\chi^2$ (d.f. 1)	Regional $\chi^2$ (d.f. 3)
1/1-2-3	436	0.3647 0.3699	0.4610 0.4553	0.1261 0.1197	0.0482 0.0549	+0.0054	0.548	7.841
1/4	214	0.3832 0.3792	0.4533 0.4575	0.1075 0.1122	0.0561 0.0509	-0.0039	0.173	2.539
1/5	319	0.4044 0.4041	0.4639 0.4643	0.0909 0.0912	0.0408 0.0403	-0.0002	0.002	1.298
1/6	284	0.4754 0.4718	0.4049 0.4086	0.0845 0.0886	0.0352 0.0310	-0.0032	0.233	3.220
1/7	218	0.3991 0.4040	0.4587 0.4535	0.1055 0.0995	0.0367 0.0430	+0.0047	0.306	0.734
1/9-12-13	332	0.4006 0.3992	0.4578 0.4592	0.0964 0.0983	0.0452 0.0433	-0.0013	0.043	1.189
1/10	251	0.4422 0.4289	0.4183 0.4325	0.0837 0.0993	0.0558 0.0393	-0.0120	2.574	2.677
Ålborg	444	0.4369 0.4458	0.4324 0.4230	0.1059 0.0953	0.0248 0.0359	+0.0081	2.219	2.793
Nørresundby	441	0.4603 0.4497	0.3764 0.3875	0.1088 0.1211	0.0544 0.0415	-0.0094	2.570	7.285
1/11	298	0.4195 0.4163	0.4597 0.4630	0.0805 0.0843	0.0403 0.0364	-0.0030	0.190	1.728
1/14	260	0.4115 0.4011	0.4231 0.4343	0.1038 0.1163	0.0615 0.0483	-0.0100	1.432	3.238
1/15	153	0.3856 0.3851	0.4967 0.4971	0.0784 0.0790	0.0392 0.0387	-0.0005	0.002	2.715
1/16	368	0.4022 0.4068	0.4728 0.4678	0.0924 0.0867	0.0326 0.0385	+0.0043	0.509	2.475
1/17	276	0.4783 0.4794	0.4022 0.4010	0.0906 0.0892	0.0290 0.0303	+0.0009	0.023	3.646
1/18	212	0.4387 0.4247	0.4009 0.4156	0.0991 0.1155	0.0613 0.0441	-0.0129	2.124	3.082
1/19	110	0.4091 0.4276	0.4455 0.4258	0.1273 0.1055	0.0182 0.0411	+0.0172	2.087	2.134
1/20	208	0.4567 0.4620	0.3798 0.3741	0.1298 0.1237	0.0337 0.0402	+0.0048	0.312	3.801
1/21	206	0.4660 0.4757	0.4126 0.4025	0.1019 0.0907	0.0194 0.0311	+0.0083	1.285	3.219
1/22	327	0.4312 0.4219	0.4281 0.4378	0.0887 0.0999	0.0520 0.0404	-0.0087	1.637	1.765

Subregion	Total number of observations	O	A	B	AB	D	Internal consistency $\chi^2$ (d.f. 1)	Regional $\chi^2$ (d.f. 3)
1/24	213	0.3991	0.4554	0.1127	0.0329	+0.0080	0.824	1.089
		0.4074	0.4463	0.1027	0.0434			
1/25	481	0.4657	0.4075	0.0936	0.0333	—0.0002	0.001	3.493
		0.4655	0.4076	0.0938	0.0331			
1/26	269	0.4721	0.4164	0.0892	0.0223	+0.0047	0.577	4.090
		0.4776	0.4107	0.0828	0.0289			
1/27	261	0.4368	0.4061	0.0996	0.0575	—0.0106	1.786	2.597
		0.4254	0.4181	0.1131	0.0434			
1/29	183	0.2896	0.5191	0.1257	0.0656	+0.0057	0.181	15.017
		0.2943	0.5139	0.1198	0.0720			
1/30	436	0.4312	0.4335	0.0986	0.0367	+0.0012	0.037	0.185
		0.4326	0.4323	0.0970	0.0381			
1/31	459	0.4292	0.4423	0.0915	0.0370	0.0000	0.000	0.615
		0.4293	0.4423	0.0914	0.0370			
1/32	503	0.4056	0.4493	0.1034	0.0417	+0.0012	0.041	0.761
		0.4069	0.4480	0.1019	0.0432			
1/28–33	195	0.3949	0.4051	0.1385	0.0615	—0.0037	0.121	5.749
		0.3913	0.4091	0.1430	0.0567			
1/34	164	0.3780	0.4390	0.1159	0.0671	—0.0081	0.492	4.242
		0.3700	0.4477	0.1256	0.0567			
1/35	175	0.4457	0.4629	0.0457	0.0457	—0.0133	3.089	5.988
		0.4311	0.4782	0.0631	0.0276			
1/36	283	0.4276	0.4276	0.1060	0.0389	+0.0014	0.031	0.106
		0.4292	0.4261	0.1043	0.0406			
1/37	203	0.4384	0.4286	0.1034	0.0296	+0.0049	0.392	0.654
		0.4440	0.4226	0.0969	0.0366			
1/38–43	103	0.4078	0.4854	0.0874	0.0194	+0.0102	0.858	1.970
		0.4186	0.4740	0.0745	0.0329			
1/39	284	0.3697	0.5000	0.0951	0.0352	+0.0064	0.663	5.116
		0.3760	0.4934	0.0875	0.0432			
1/40	559	0.4383	0.4329	0.0930	0.0358	+0.0001	0.003	0.853
		0.4385	0.4325	0.0928	0.0362			
1/41	271	0.3911	0.4502	0.1033	0.0554	—0.0052	0.363	2.524
		0.3859	0.4557	0.1094	0.0489			
Århus	588	0.4490	0.4082	0.0969	0.0459	—0.0053	1.215	2.371
		0.4432	0.4145	0.1039	0.0385			
1/42	186	0.3871	0.4624	0.1183	0.0323	+0.0104	1.133	1.767
		0.3978	0.4508	0.1056	0.0458			
2/1	113	0.3009	0.5664	0.1239	0.0088	+0.0346	6.292	11.941
		0.3313	0.5332	0.0854	0.0495			
2/2	292	0.3390	0.5205	0.0993	0.0411	+0.0068	0.688	10.079
		0.3454	0.5134	0.0914	0.0496			
2/3	139	0.4676	0.4676	0.0576	0.0072	+0.0079	1.330	7.296
		0.4769	0.4582	0.0467	0.0182			
2/4	212	0.5000	0.3538	0.1132	0.0330	+0.0001	0.000	6.541
		0.5001	0.3538	0.1131	0.0329			

Subregion	Total number of observations	O	A	B	AB	D	Internal consistency $\chi^2$ (d.f. 1)	Regional $\chi^2$ (d.f. 3)
2/5	135	0.4148 0.4084	0.4667 0.4733	0.0741 0.0817	0.0444 0.0366	—0.0060	0.346	1.408
2/6	111	0.4414 0.4186	0.4414 0.4652	0.0541 0.0810	0.0631 0.0351	—0.0209	3.744	4.017
2/7	222	0.3964 0.3966	0.4730 0.4725	0.0901 0.0897	0.0405 0.0409	+0.0003	0.001	1.461
2/8–13	301	0.4485 0.4510	0.4153 0.4126	0.1030 0.1000	0.0332 0.0364	+0.0023	0.121	0.997
2/10	112	0.4732 0.4705	0.3482 0.3511	0.1339 0.1372	0.0446 0.0413	—0.0024	0.043	3.774
2/11	248	0.4274 0.4313	0.3790 0.3748	0.1492 0.1447	0.0444 0.0493	+0.0036	0.176	7.517
2/12	350	0.3914 0.3914	0.4486 0.4486	0.1114 0.1114	0.0486 0.0486	0.0000	0.000	2.105
2/14	191	0.4660 0.4604	0.3717 0.3778	0.1152 0.1218	0.0471 0.0401	—0.0050	0.334	3.104
2/15	166	0.4578 0.4587	0.3976 0.3967	0.1084 0.1074	0.0361 0.0372	+0.0008	0.008	1.085
2/16	374	0.4144 0.4289	0.4465 0.4310	0.1176 0.1004	0.0214 0.0396	+0.0136	4.622	4.426
2/19	303	0.3861 0.3965	0.4752 0.4641	0.1089 0.0963	0.0297 0.0431	+0.0102	1.925	3.204
2/20	393	0.4758 0.4764	0.4020 0.4014	0.0916 0.0911	0.0305 0.0311	+0.0003	0.006	4.583
2/21	479	0.4238 0.4256	0.4154 0.4152	0.1190 0.1168	0.0418 0.0443	+0.0017	0.097	1.934
2/25	317	0.4353 0.4344	0.4196 0.4205	0.1041 0.1051	0.0410 0.0400	—0.0008	0.012	0.275
2/26	242	0.4628 0.4480	0.4050 0.4205	0.0785 0.0958	0.0537 0.0358	—0.0131	3.179	3.690
2/29	175	0.4286 0.4248	0.4514 0.4554	0.0800 0.0844	0.0400 0.0354	—0.0035	0.157	0.903
2/30	357	0.4342 0.4327	0.4062 0.4076	0.1148 0.1164	0.0448 0.0431	—0.0013	0.034	1.588
2/33	186	0.4301 0.4363	0.4247 0.4181	0.1129 0.1056	0.0323 0.0399	+0.0057	0.399	0.572
2/34	214	0.4673 0.4695	0.4159 0.4135	0.0888 0.0863	0.0280 0.0307	+0.0019	0.072	2.164
2/37	186	0.3978 0.4026	0.5000 0.4950	0.0753 0.0695	0.0269 0.0329	+0.0046	0.314	4.192
2/38–41	322	0.4224 0.4259	0.4441 0.4405	0.0994 0.0951	0.0342 0.0385	+0.0033	0.236	0.349
2/39	284	0.4296 0.4288	0.4225 0.4234	0.1056 0.1066	0.0423 0.0413	—0.0008	0.011	0.201

A summing up of these values gives  $\chi^2 = 54.223$ , d.f. 64,  $90\% > P > 80\%$ . The observed distribution of the  $64\chi^2$  values is tabulated with the theoretical distribution in table 2. The concord is good.

The above mentioned 64  $\chi^2$  values have been tabulated as in fig. 2 in order to find a possible regional accumulation of high values. An accumulation was not found.

By the examination of the regional variation in Jylland, the phenotype frequencies of each subregion are compared with the average frequencies

Table 2  
The distribution of the internal consistency  $\chi^2$  in proportion to the theoretical distribution of  $\chi^2$

P	$\chi^2$ (d.f. 1)	expected number	observed number
		0.6	0
1%	6.635	0.6	1
2%	5.412	1.9	1
5%	3.841	3.2	3
10%	2.706	6.4	7
20%	1.642	6.4	6
30%	1.074	12.8	8
50%	0.455	12.8	15
70%	0.148	6.4	4
80%	0.0642	6.4	6
90%	0.0158	3.2	5
95%	0.00393	1.9	5
98%	0.000628	0.6	1
99%	0.000157	0.6	2
		63.8	64



of Jylland. An ordinary  $\chi^2$  test is used. This test has 3 degrees of freedom in this case.

The results are tabulated in table 1, the last column.

The summing up of these  $\chi^2$  values gives  $\chi^2 = 205.972$ , d.f. 192,  $30\% > P > 20\%$ .

In table 3 the observed distribution of the  $\chi^2$  values is tabulated with the theoretical distribution. There is quite a good concord.

Table 3

The distribution of the regional  $\chi^2$  of Jylland in proportion to the theoretical distribution of  $\chi^2$

P	$\chi^2$ (d.f. 3)	expected number	observed number
		0.6	2
1%	11.345	0.6	1
2%	9.837	1.9	1
5%	7.815	3.2	4
10%	6.251	6.4	3
20%	4.642	6.4	9
30%	3.665	12.8	16
50%	2.366	12.8	10
70%	1.424	6.4	5
80%	1.005	6.4	7
90%	0.584	3.2	1
95%	0.352	1.9	4
98%	0.185	0.6	0
99%	0.115	0.6	1
		63.8	64

The regional distribution of  $\chi^2$  (d.f. 3) is given in fig. 2. It appears that an accumulation of high values is found in the western part of Jylland (specially in the subregions 1/29, 2/1, and 2/2). It is obvious that all the high values are caused by a relatively low frequency of group O and a

				1 / 1-2-3 7.841	
			1 / 4 2.539	1 / 5 1.298	
			1 / 6 3.220	1 / 7 0.734	
	1 / 9-12-13 1.189	1 / 10 2.677	1 / 11 7.285	Ålborg- Nørresundby 2.793	
1 / 16 2.715					
	1 / 17 2.475		1 / 14 1.728	1 / 15 3.238	
			1 / 18 3.646	1 / 19 3.082	
1 / 20 2.134	1 / 21 3.801	1 / 22 3.219	1 / 23 1.765		
1 / 24 1.089	1 / 25 3.493	1 / 26 4.090	1 / 27 2.597		
1 / 29 15.017	1 / 30 0.185	1 / 31 0.615	1 / 32 0.761	1 / 28-33 5.749	
1 / 34 4.242	1 / 35 5.988	1 / 36 0.106	1 / 37 0.654	1 / 38-43 1.970	
1 / 39 5.116	1 / 40 0.853	1 / 41 2.524	1 / 42 1.767	Århus 2.371	
2 / 1 11.941	2 / 2 10.079	2 / 3 7.296	2 / 4 6.541		
2 / 5 1.408	2 / 6 4.017	2 / 7 1.461	2 / 8-13 0.997		
2 / 10 3.774	2 / 11 7.517	2 / 12 2.105			
2 / 14 3.104	2 / 15 1.085	2 / 16 4.426			
2 / 19 3.204	2 / 20 4.583	2 / 21 1.934			
	2 / 25 0.275	2 / 26 3.690			
	2 / 29 0.903	2 / 30 1.588			
	2 / 33 0.572	2 / 34 2.164	2 / 39 0.201		
	2 / 37 4.192	2 / 38-41 0.349			

Fig. 2

The regional distribution of  $\chi^2$  (d.f. 3). In each cell the upper numbers indicate the number of the region, the lower number the  $\chi^2$ -value

relatively high frequency of group A. As a similar tendency is found in a number of adjacent and interjacent subregions, the subregions 1/24, 1/29, 1/34, 1/39, 2/1, 2/2 and 2/5 are examined.

A comparison of the above mentioned 7 subregions in the western Jylland with each other gave  $\chi^2 = 21.438$ , d.f. 18,  $30\% > P > 20\%$ .

Thus significant variations have been shown neither between the subregions nor between the observed and the calculated phenotype frequencies in the seven subregions of western Jylland.

A comparison of the above mentioned subregions as a whole with the remaining part of Jylland gave  $\chi^2 = 29.563$ , d.f. 3,  $P < 1\%$ .

It must be remembered, however, that all the  $\chi^2$  values of Jylland on the whole are distributed according to the theoretical distribution of  $\chi^2$ . So it is very doubtful if it is allowed to separate the west coast region as a special group from the remaining part of Jylland, the only reason of the separation being the high values of  $\chi^2$  in western Jylland.

If later examinations indicate, however, that the population of the western coast of Jylland differs from the remaining population because of a low frequency of bloodgroup O and a high frequency of group A, the above mentioned tendency can be regarded as a real difference.

Until then the result of the examination of Jylland is that this main region is without significant variations.

*Copenhagen with suburbs* is one region, the frequencies of which are tabulated in table 5.

Internal consistency  $\chi^2 = 1.050$ , d.f. 1,  $50\% > P > 30\%$ .

#### *Bornholm.*

This island is divided into 4 subregions, and the city of Rønne is a separate subregion.

A comparison of the observed and the calculated phenotype frequencies in Rønne gives  $\chi^2 = 7.291$ , d.f. 1,  $P < 1\%$ .

It cannot be excluded that more distinct populations live in Rønne, or that the material is defective.

From table 4 it is seen that there is a tendency to high values of internal consistency  $\chi^2$  in more subregions of Bornholm.

An investigation of the regional variation between all subregions of Bornholm gives  $\chi^2 = 21.443$ , d.f. 12,  $5\% > P > 2\%$ .

The last, rather high  $\chi^2$  value may, however, be caused by Rønne, and therefore this town has been compared to the remaining subregions of Bornholm. By this comparison the result was  $\chi^2 = 8.736$ , d.f. 3,  $5\% > P > 2\%$ .

Table 4

The bloodgroup distribution of Bornholm

Subregion	Total number of observations	O	A	B	AB	D	Internal consistency $\chi^2$ (d.f. 1)
Rønne	278	0.3525	0.4892	0.1367	0.0216	+0.0232	7.291
		0.3749	0.4647	0.1094	0.0508		
3/33A	454	0.3392	0.4648	0.1145	0.0815	—0.0123	2.475
		0.3281	0.4769	0.1283	0.0667		
3/33B	285	0.3368	0.4667	0.1158	0.0807	—0.0113	1.300
		0.3266	0.4780	0.1283	0.0671		
3/34A	273	0.2894	0.5495	0.1172	0.0440	+0.0156	2.435
		0.3026	0.5350	0.1005	0.0619		
3/34B	515	0.3553	0.4524	0.1340	0.0583	+0.0022	0.096
		0.3575	0.4502	0.1314	0.0609		

A comparison of the subregions of Bornholm with each other, Rønne excluded, gave  $\chi^2 = 12.170$ , d.f. 9,  $30\% > P > 20\%$ .

In other words Rønne differs significantly from the rest of Bornholm; the difference observed is caused by relatively higher frequencies of the phenotype A, B, and O, but a lower frequency of phenotype AB.

In comparison with Jylland and Copenhagen the difference, however, shows the same tendency both regarding Rønne and the rest of Bornholm, the O frequencies being lower and the A- and B-frequencies being higher than in the rest of Denmark, and therefore it is justifiable to compare Bornholm as a whole to the other Danish main regions.

After having examined the genetic structure in the parts of Denmark, where the density of observations is greatest, the geographical variation between the main regions Jylland, Copenhagen, and Bornholm is to be investigated.

The average frequencies of the main regions are tabulated in table 5a.

Copenhagen – Jylland

$$\chi^2 = 16.885, \text{ d.f. } 3, P < 1\%_{00}$$

Copenhagen – Bornholm

$$\chi^2 = 27.885, \text{ d.f. } 3, P < 1\%_{00}$$

Jylland – Bornholm

$$\chi^2 = 60.534, \text{ d.f. } 3, P < 1\%_{00}$$



Table 5a

The average frequencies of the main regions in Denmark

Main region	Total number of observations	O	A	B	AB	D	Internal consistency $\chi^2$ (d.f. 1)
Jylland	17597	0.4247	0.4342	0.1012	0.0399	+0.0002	0.096
		0.4250	0.4338	0.1009	0.0403		
Fyn	1139	0.4100	0.4284	0.1089	0.0527	-0.0043	1.195
		0.4055	0.4332	0.1143	0.0470		
Lolland-Falster	349	0.4441	0.3983	0.1032	0.0544	-0.0089	1.739
Møn		0.4344	0.4085	0.1145	0.0424		
København	4620	0.3937	0.4649	0.1002	0.0411	+0.0019	1.050
(Copenhagen)		0.3956	0.4628	0.0979	0.0437		
Sjælland	1952	0.4252	0.4370	0.0973	0.0405	-0.0008	0.066
		0.4243	0.4378	0.0983	0.0396		
Bornholm	1805	0.3380	0.4781	0.1241	0.0598	+0.0017	0.229
		0.3395	0.4764	0.1220	0.0620		

Table 5b

The total number of observations in the main regions of Denmark

	O	A	B	AB
Jylland	7474	7640	1781	702
Fyn	467	488	124	60
Lolland-Falster-Møn	155	139	36	19
Copenhagen	1819	2148	463	190
Sjælland	830	853	190	79
Bornholm	610	863	224	108

Thus highly significant values have been demonstrated in Denmark, the differences being directly illustrated by the following frequencies:

	O	A	B	AB
Jylland	0.4247	0.4342	0.1012	0.0399
Copenhagen	0.3937	0.4649	0.1002	0.0411
Bornholm	0.3380	0.4781	0.1241	0.0598

	P <sub>c</sub>	q <sub>c</sub>	r <sub>c</sub>	
Jylland	0.2748	0.0733	0.6519	
Copenhagen	0.2975	0.0735	0.6290	
Bornholm	0.2206	0.0967	0.5827	

At last the rest of Denmark, in which the density of observations was not so great, is to be examined.

Fyn

On Fyn the number of observations allowed a division of this island in only 5 subregions, the frequencies of which are shown in table 6.

Table 6  
The bloodgroup distribution of Fyn

Subregion	Total number of observations	O	A	B	AB	D	Internal consistency $\chi^2$ (d.f. 1)
2/17-22	242	0.3678	0.4545	0.1322	0.0455	+0.0074	0.619
		0.3753	0.4466	0.1232	0.0549		
2/18-23	244	0.4098	0.4754	0.0820	0.0328	+0.0021	0.071
		0.4119	0.4732	0.0795	0.0354		
2/27-31	253	0.4387	0.3794	0.1304	0.0514	—0.0035	0.176
		0.4349	0.3835	0.1348	0.0467		
2/28-32	179	0.3687	0.4693	0.0894	0.0726	—0.0150	1.873
		0.3543	0.4848	0.1070	0.0539		
2/35-36	221	0.4570	0.3710	0.1041	0.0679	—0.0169	4.003
		0.4381	0.3913	0.1260	0.0444		

Good concord is found between the observed and the calculated phenotype frequencies of the subregions of Fyn.

A comparison of the subregions of Fyn with each other gave  $\chi^2 = 17.939$ , d.f. 12,  $20\% > P > 10\%$ , which gives no basis of assuming regional differences in the not very numerous conscript material from this main region.

Sjælland

In this island it is possible to work with 7 subregions. Table 7 shows good concord between the observed and the calculated phenotype frequencies. There is a tendency to low  $\chi^2$  values.

A comparison of the subregions of Sjælland with each other (cfr. table 7) gave  $\chi^2 = 13.449$ , d.f. 18,  $80\% > P > 70\%$ , which forms no basis of assuming regional variations on Sjælland in the present, not very numerous material.

On Lolland-Falster and Møn the density of observations was so small that an examination of the geographical variation between these islands was not possible. Therefore they appear as one region.

Table 7  
The bloodgroup distribution of Sjælland

Subregion	Total number of observations	O	A	B	AB	D	Internal consistency $\chi^2$ (d.f. 1)
3/1-4	318	0.4465	0.4151	0.0912	0.0472	—0.0067	1.024
		0.4390	0.4229	0.1000	0.0381		
3/7-10	302	0.4040	0.4570	0.0993	0.0397	+0.0019	0.057
		0.4060	0.4550	0.0972	0.0420		
3/3-6-9	319	0.3793	0.4734	0.0972	0.0502	—0.0020	0.083
		0.3774	0.4757	0.0997	0.0473		
3/2-5-8-11	131	0.4427	0.4351	0.0916	0.0305	+0.0024	0.070
		0.4454	0.4322	0.0884	0.0341		
3/14-17-20	190	0.3947	0.4737	0.0895	0.0421	—0.0006	0.003
		0.3941	0.4743	0.0901	0.0414		
3/12-13-	419	0.4749	0.4033	0.0883	0.0334	—0.0014	0.084
3/15-16		0.4732	0.4051	0.0903	0.0313		
3/18-19-21	273	0.4139	0.4249	0.1245	0.0366	+0.0062	0.644
3/22-24		0.4206	0.4176	0.1167	0.0451		

An examination of the internal consistency here gives  $\chi^2 = 1.739$ , d.f. 1,  $20\% > P > 10\%$ .

A comparison of Jylland, Fyn, Lolland-Falster-Møn, and Sjælland with each other gave  $\chi^2 = 8.836$ , d.f. 9,  $50\% > P > 30\%$ , and a comparison of Fyn, Lolland-Falster-Møn, Sjælland and Copenhagen with each other gave  $\chi^2 = 16.201$ , d.f. 9,  $10\% > P > 5\%$ .

Thus significant differences are not demonstrated.

The present conscript material is, as mentioned before, collected at two military installations in Jylland, at one with people mostly from Copenhagen, and at one on Bornholm. This method of collecting caused as expected a geographical selection, the density of observations being much greater in Jylland, Copenhagen, and Bornholm, than in the remaining parts of Denmark. As a consequence the material is primarily informative of the above mentioned three main regions.

The not very numerous observations in the rest of Denmark do not allow further conclusions.

As a whole it can be said that the conscript material has shown an increasing frequency of the O-gene in the direction from east to west, and a decreasing frequency of the A-gene in the same direction. Furthermore, there is a somewhat higher frequency of the B-gene on the island of Bornholm.

Significant differences have not been found in the direction south-north.

In this place it may be mentioned that England as a whole has a still higher frequency of the O-gene than Jylland.

In Western Germany no greater differences from the frequencies of Jylland are found, but in the Baltic States the frequency of the O-gene is still lower than on Bornholm.

On the whole the frequencies of Bornholm correspond to those of South Sweden (*Beckman*, 1959).

It cannot be excluded that the material may be slightly defective, a few errors arising by the sorting of the material, several places in Denmark being called by the same name. A further possibility which cannot be completely neglected is exchange of the blood samples or erroneous registering of the results. Errors in the grouping at the *Statens Seruminstitut* are so rare, that this possibility may be disregarded.

The above mentioned sources of error, however, may safely be assumed to be negligible, and can hardly contest the use of this material for a description of regional variations of the ABO-bloodgroup frequencies in the Danish population to the extent of the present work.

### Summary

As an introduction the calculation formulas of *Bernstein* are mentioned, and some of the most comprehensive works of the regional blood group variations are cited.

The present study material comprises the bloodgroups of 28.055 Danish conscript soldiers. The geographical division used in this study is described. The material is geographically selected, the greater part of the observations being localized to Jylland, Copenhagen, and Bornholm. At first the variation between the observed and the calculated phenotype frequencies of each subregion is tested. By this test no significant variations are found except in the city of Rønne on Bornholm. Here the  $\chi^2$  value is significant.

Then the regional variation is examined. In Jylland no significant regional variations are found; however more subregions along the western coast of Jylland show a tendency to high frequency of group A and to low frequency of group O in proportion with the remaining part of Jylland; these subregions as a whole show a significant variation from the rest. Further research must show whether this difference is real.

Within the other main regions no significant regional variations have been demonstrated except on Bornholm, where Rønne differs significantly from the remaining subregions of Bornholm.



As the material is not equally distributed, the three main regions, Jylland, Copenhagen and Bornholm, have been compared to each other and highly significant  $\chi^2$  values were found. Bornholm and Jylland represent extremes, Copenhagen being intermediate: The frequency of the O-gene increases, and the frequency of the A-gene decreases in the direction from east to west. On Bornholm the frequency of the B-gene is higher than in Jylland and Copenhagen.

The observations from the rest of Denmark were so few that they hardly allow conclusions.

### *Zusammenfassung*

Einleitend werden die *Bernsteinschen* Rechenformeln erwähnt und einige der umfassendsten Arbeiten über regionale Blutgruppenunterschiede angeführt.

Das vorliegende Untersuchungsmaterial umfaßt die Blutgruppen von 28055 dänischen Rekruten. Es wird die für diese Untersuchung vorgenommene geographische Einteilung beschrieben. Das Material ist nach geographischen Gesichtspunkten ausgewählt; der größere Teil der Beobachtungen stammt aus Jütland, Kopenhagen und Bornholm. Zuerst wird der Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Phänotyphäufigkeiten jedes Teilgebietes geprüft. Dabei werden nur in Rönne auf Bornholm signifikante Unterschiede gefunden. Hier ist der  $\chi^2$ -Wert signifikant.

Anschließend werden die regionalen Unterschiede geprüft. In Jütland bestehen keine signifikanten regionalen Unterschiede; jedoch findet sich in mehreren Teilgebieten der Westküste – im Verhältnis zum übrigen Jütland – eine Tendenz zu erhöhter Blutgruppen-A-Häufigkeit und verminderter O-Häufigkeit. Diese Teilgebiete zusammen zeigen signifikante Abweichungen vom übrigen Gebiet. Erst weitere Untersuchungen werden zeigen, ob dieser Unterschied wirklich besteht.

Innerhalb der anderen Hauptgebiete konnten signifikante regionale Unterschiede nur in Bornholm nachgewiesen werden, und zwar weicht Rönne ganz auffällig von den übrigen Teilgebieten Bornholms ab. Da das Material ungleichmäßig verteilt ist, hat man unter den 3 Hauptgebieten, Jütland, Kopenhagen und Bornholm, Vergleiche angestellt, wobei hoch signifikante  $\chi^2$ -Werte gefunden wurden. Bornholm und Jütland zeigen Extremwerte, Kopenhagen Durchschnittswerte. Die Häufigkeit des O-Gens steigt von Ost nach West an, während die Häufigkeit des A-Gens in gleicher Richtung abnimmt. Auf Bornholm findet sich eine größere B-Häufigkeit als in Jütland und Kopenhagen. – Vom übrigen Dänemark ist die Zahl der Beobachtungen so gering, daß sie keine Schlüsse zuläßt.

*Résumé*

Tout d'abord l'auteur parle des formules de *Bernstein* et des ouvrages accessibles concernant les variations régionales des groupes sanguins.

L'étude est basée sur les groupes sanguins examinés chez 28 055 recrues danoises. La division géographique est expliquée. Il y a une sélection géographique, vu que la plus grande partie des observations concerne le Jutland, Copenhague et Bornholm. Tout d'abord, on s'est occupé des variations entre la fréquence régionale des phénotypes calculés. On n'a observé aucune différence significative sauf dans la ville de Rønne dans l'île de Bornholm ( $\chi^2$ \*). Ensuite les variations régionales sont examinées au Jutland. On ne constate aucune variation régionale significative. Toutefois plusieurs districts localisés le long de la côte ouest du Jutland montrent une fréquence plus haute pour le groupe A et une fréquence trop petite du groupe O par rapport au reste du Jutland. Pour l'ensemble de ces districts, la variation est significative mais d'autres contrôles sont nécessaires pour pouvoir l'affirmer.

Pour les autres régions, les variations ne sont pas significatives, sauf à Bornholm où Rønne diffère significativement des autres districts de l'île.

Etant donné que la distribution du matériel n'est pas uniforme, les trois autres régions, le Jutland, Copenhague et Bornholm, ont été comparées entre elles. Le  $\chi^2$  pour la différence est significatif. Bornholm et le Jutland représentent les extrêmes, Copenhague étant intermédiaire: la fréquence du gène O augmente dans la direction est-ouest, alors que celle pour le gène A diminue. Sur l'île de Bornholm, la fréquence du gène B est plus grande qu'au Jutland et à Copenhague.

Les observations concernant le reste du Danemark ne permettent pas de tirer des conclusions.

## REFERENCES

- Beckman, L.*: A contribution to the physical anthropology and population genetics of Sweden. *Hereditas* 45: 1-189 (1959).
- Bernstein, F.*: Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Klin. Wschr.* 3: 1495-1497 (1924).
- Boyd, W. C.*: Blood groups. *Tabulae biol.* 17: 113-240 (1939).
- Decastello, A. V. and Sturli, A.*: Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. *Münch. med. Wschr.* 49: 1090-1095 (1902).
- Fisher, R. A.*: Statistical methods for research workers (Oliver & Boyd, Edinburgh 1944).

- Goldschmidt, E.*: Variations in the ABO blood group distribution in Denmark. *Acta genet.* 11: 85-96 (1961).
- Hirschfeld, L. and Hirschfeld, H.*: Serological differences between the blood of different races. *Lancet*: 675-679 (1919).
- Landsteiner, K.*: Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zbl. Bakt.* 27: 357-362 (1900).
- Landsteiner, K.*: Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wien. klin. Wschr.* 14: 1132-1134 (1901).
- Mourant, A.E.*: The distribution of the human blood groups (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1954).
- Mourant, A.E.; Kopec, A.C. and Domaniewska-Sobczak, K.*: The ABO blood groups. Comprehensive tables and maps of the world distribution (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1958).
- Rosin, S.*: Die Verteilung der ABO-Blutgruppen in der Schweiz. *Arch. Klaus-Stift. VererbForsch.* 31: 17-127 (1956).

Author's address: Dr. Henning Pedersen, Universitetets Retsmedicinske Institut, 9 Frederik 5. Vej, Copenhagen Ø (Denmark)

From the Universitetets Arvebiologiske Institut and Statens Seruminstitut, Copenhagen

VARIATIONS IN THE  
ABO BLOOD GROUP DISTRIBUTION IN DENMARK

By ERNST GOLDSCHMIDT

The present study was undertaken to investigate the topographical variations in the distribution of ABO blood groups in Denmark. Previous publications have dealt with this aspect incompletely, and no major systematic study has been performed.

Table 1 lists the more comprehensive Danish series which have been published previously. *Freuchen's* from 1935, which is the largest one, comprises donors from various parts of the country who volunteered during a large-scale donor campaign. *Gürtler's* and *Sørensen's* figures are also from the whole of Denmark.

In Sweden the distribution of the blood groups has recently been thor-

Table 1

Survey of Previous Larger Examinations of the ABO Blood Group Distribution in Denmark

Authors	Place	Populations	O	A	B	AB	Total
<i>Freuchen</i>	1935	All parts of Denmark	donors				19 417
			%	42.6	42.4	11.4	3.6
<i>Andersen</i>	1955	Copenhagen	donors	5804	6299	1557	644
			%	40.58	44.04	10.88	4.50
<i>Jordal</i>	1956	Copenhagen	donors and patients	4010	4151	932	445
			%	42.04	43.52	9.77	4.67
<i>Sørensen</i>	1957	15 provincial towns	donors	3807	3788	1042	563
			%	41.38	41.17	11.33	6.12
<i>Gürtler</i>	1960	All parts of Denmark	mothers	2095	2178	504	223
			%	41.90	43.56	10.08	4.46
			putative fathers	2951	3174	741	257
			%	41.43	44.56	10.40	3.61



oughly studied by *Beckman* (1959), and from Switzerland *Rosin* (1956) has reported an extremely detailed study, mapping the variation in blood group distribution.

*Mourant, Kopec and Domaniewska-Sobscak*, in their book "The ABO Blood Groups" (1958), gave a vivid impression of the intensive research which is going on in several parts of the world. All available data published up to the end of 1957 were collected and maps illustrate the distribution of A, B and O genes in the different parts of the world.

### *Material*

The study comprises 87,920 soldiers and 44,213 blood donors, a total of 132,133 persons.

The soldiers represent the majority of the men called up from January 1, 1954 to December 31, 1958. The navy was not included. All groupings were carried out at the Blood Group Department of Statens Seruminstitut, Copenhagen, using selected strong anti-A- and anti-B-sera. The results are entered into special protocols. The testing as well as the entries are strictly controlled, so that errors are restricted to a minimum.

The blood groups of the soldiers, their regiment and the place where they were called up, were recorded on the basis of these protocols. The complete material is lodged in the archives of the University Institute for Human Genetics, Copenhagen.

The 44,213 donors are attached to the Danish Corps of Volunteer Donors. This Corps was founded in 1932 by the Danish Boy Scouts Association, and to-day it comprises all boy scouts and girl guides associations and also int. al. the Danish Red Cross. The material comprises donors in 75 Danish towns outside Copenhagen and was collected by perusing the annual reports of the Donor Corps and by sending inquiries to the local departments. The number of donors in each town varied from 72 to 4,039, averaging 590. The secretaries of the local corps very kindly counted the distribution of the donors on the individual blood groups. Grouping had been carried out at Statens Seruminstitut. There was no possibility of checking the countings.

### *Statistical Calculation*

For calculating the gene frequencies, the ordinary formulae were used:

$$\begin{aligned} p &= 1 - \sqrt{B + O} \\ q &= 1 - \sqrt{A + O} \\ r &= \sqrt{O} \end{aligned}$$

where A, B, and O are the frequencies of the different blood groups. The gene frequencies were corrected according to the method advocated by Bernstein (1930). The corrected values  $p_c$ ,  $q_c$ , and  $r_c$  instead of  $p$ ,  $q$ , and  $r$  were calculated on the basis of the following formulae:

$$p_c = p \left( 1 + \frac{D}{2} \right)$$

$$q_c = q \left( 1 + \frac{D}{2} \right)$$

$$r_c = \left( r + \frac{D}{2} \right) \left( 1 + \frac{D}{2} \right)$$

where  $D = 1 - (p + q + r)$ .

In the tables the original values are expressed by the  $p + q + r$ . To indicate the genetic reliability Stevens' (1950) formula was used:

$$X^2 = 2n \left( 1 + \frac{r}{pq} \right) D^2.$$

The  $X^2$  value is a criterion of the agreement of the observed phenotypic frequencies with those given by the genetic hypothesis, but high values may also be due to errors in testing.

The distribution in the individual areas was compared with the total distribution, and since differences were found mainly in the A and O groups the ratio  $A/O + A$  was calculated.

Table 2  
Blood Group Distribution of Donors and Conscripts  
Area I: Bornholm

	O	A	B	AB	Total	$p + q + r^1$	$X^2$	$A/O + A$
Donors	389	513	114	69	1085	1.0061	1.80	0.569
%	35.85	47.28	10.51	6.36				
Conscripts	1854	2139	480	216	4689	1.0005	0.07	0.536
%	39.54	45.62	10.23	4.61				

<sup>1</sup> For explanation of these symbols, see page 86.

*Method*

An attempt was made to divide the material of conscripts according to their place of residence at the time when they were called up. Denmark is divided into 7 conscription districts, and the soldiers usually join regiments within their own conscription district. This applies particularly to most of the infantry regiments, less so to special troops, such as the engineers, the medical corps, etc. where higher education plays a great role. When a conscription district does not have a sufficient number of conscripts, the remaining soldiers are recruited mainly from Copenhagen. This is true especially of the Isle of Bornholm. Since some admixture takes place between the conscription districts in Jutland, the 3 districts will be con-

*Table 3*  
Blood Group Distribution of Donors and Conscripts  
Area II: Seeland including Copenhagen (Sjælland, incl. København).

	O	A	B	AB	Total	p+q+r	X <sup>2</sup>	A/O+A
<b>Donors</b>								
Towns								
Esbønderup	158	151	42	15	366	0.9989	0.02	0.489
Fakse	111	77	30	12	230	1.0076	0.91	0.410
Frederikssund	81	78	18	8	185	1.0031	0.12	0.491
Frederiksværk	132	134	49	25	340	1.0090	1.16	0.504
Haslev	71	76	19	15	181	1.0200	3.26	0.517
Helsingør	199	208	41	26	474	1.0098	2.87	0.511
Hillerød	494	492	144	70	1 200	1.0060	2.27	0.499
Holbæk	301	369	90	40	800	0.9991	0.03	0.551
Hørsholm	126	151	32	9	318	0.9912	1.59	0.545
Kalundborg	118	126	29	18	291	1.0104	1.70	0.516
Korsør	106	75	32	20	233	1.0235	6.61	0.414
Køge	141	151	51	25	368	1.0059	0.50	0.517
Næstved	342	359	95	61	857	1.0132	7.17	0.512
Nykøbing Sj.	187	211	41	15	454	0.9968	0.33	0.530
Ringsted	242	217	82	40	581	1.0098	2.68	0.473
Sorø	92	80	28	15	215	1.0126	1.74	0.465
St. Heddinge	32	25	10	5	72	1.0131	0.66	0.439
Vordingborg	71	94	17	11	193	1.0067	0.44	0.570
<hr/>								
Total	3 004	3 074	850	430	7 358	1.0064	15.66	0.506
%	40.83	41.78	11.55	5.84				
<hr/>								
Conscripts	7 851	8 258	1 915	787	18 811	1.0001	0.01	0.513
%	41.74	43.90	10.18	4.18				

sidered together, so that we have an area representing the whole of Jutland. Men from Seeland and Copenhagen serve on the whole in the same regiments, so that it was impossible to distinguish between Copenhagen and other parts of Seeland.

*Table 4*  
Blood Group Distribution of Donors and Conscripts  
Area III: Lolland and Falster

	O	A	B	AB	Total	p+q+r	X <sup>2</sup>	A/O+A
<b>Donors</b>								
Towns								
Nakskov	235	279	67	52	633	1.0175	8.14	0.543
Nykøbing F.	561	620	182	79	1 442	1.0009	0.06	0.525
Maribo	171	199	53	18	441	0.9940	0.86	0.538
<b>Total</b>	967	1 098	302	149	2 516	1.0038	1.72	0.532
%	38.44	43.64	12.00	5.92				
<b>Conscripts</b>	1 286	1 439	344	148	3 217	0.9999	0.00	0.528
%	39.98	44.73	10.69	4.60				

*Table 5*  
Blood Group Distribution of Donors and Conscripts  
Area IV: Funen (Fyn)

	O	A	B	AB	Total	p+q+r	X <sup>2</sup>	A/O+A
<b>Donors</b>								
Towns								
Assens	68	70	12	6	156	1.0036	0.16	0.507
Bogense	58	49	8	6	121	1.0134	1.97	0.458
Middelfart	218	219	70	26	533	0.9990	0.03	0.501
Nyborg	181	197	67	35	480	1.0079	1.22	0.521
Odense	1 784	1 597	435	223	4 039	1.0085	18.27	0.472
Svendborg	171	183	61	29	444	1.0048	0.45	0.517
Langeland	109	96	36	19	260	1.0128	2.34	0.468
<b>Total</b>	2 589	2 411	689	344	6 033	1.0076	20.00	0.482
%	42.91	39.97	11.42	5.70				
<b>Conscripts</b>	1 909	1 848	437	174	4 368	1.0008	0.21	0.492
%	43.71	42.31	10.00	3.98				



Table 6

Blood Group Distribution of Donors and Conscripts. Area V: Jutland (Jylland).

Counties	Towns	O	A	B	AB	Total	p+q+r	X <sup>2</sup>	A/O+A
Donors									
Hjørring amt	Brovst	88	85	23	15	211	1.0150	2.46	0.491
	Brønderslev	178	145	47	17	387	1.0021	0.12	0.449
	Dronninglund	66	59	19	13	157	1.0203	3.08	0.472
	Frederikshavn	140	134	30	17	321	1.0088	1.63	0.489
	Hjørring	305	294	71	38	708	1.0078	2.68	0.491
	Skagen	95	112	18	9	234	1.0017	0.05	0.541
Thisted amt	Fjerritslev	61	75	14	14	164	1.0230	3.69	0.551
	Koldby	71	75	18	6	170	0.9960	0.18	0.514
	Nykøbing M.	156	135	50	24	365	1.0096	1.72	0.464
	Thisted	279	267	71	31	648	1.0033	0.44	0.489
Aalborg amt	Farsø	143	112	37	20	312	1.0024	0.12	0.439
	Løgstør	87	107	18	12	224	1.0080	0.84	0.552
	Nibe	84	80	23	10	197	1.0036	0.15	0.488
	Aalborg	998	951	275	124	2 348	1.0046	2.80	0.488
Randers amt	Ebeltoft	39	35	8	4	86	1.0065	0.26	0.473
	Grenå	177	163	46	19	405	1.0028	0.20	0.479
	Hobro	340	339	104	49	832	1.0054	1.23	0.499
	Randers	929	935	253	106	2 223	1.0015	0.27	0.502
	Ørsted	124	139	25	16	304	1.0085	1.37	0.529
Viborg amt	Kjellerup	383	340	115	44	882	1.0022	0.24	0.470
	Viborg	867	881	232	119	2 099	1.0065	4.90	0.504
Ringkøbing amt	Herning	365	389	90	43	887	1.0033	0.58	0.516
	Holstebro	260	256	68	21	605	0.9957	0.75	0.496
	Lemvig	150	159	44	17	370	0.9988	0.03	0.515
	Skjern-Tarm	91	118	31	12	252	0.9944	0.36	0.565
Århus amt	Brødstrup	51	49	19	9	128	1.0078	0.34	0.490
	Horsens	466	424	113	51	1 054	1.0048	1.58	0.476
	Silkeborg	258	268	74	37	637	1.0058	1.11	0.509
	Skanderborg	142	124	45	18	329	1.0039	0.27	0.466
Vejle amt	Brandø	74	72	25	9	180	0.9989	0.01	0.493
	Fredericia	366	408	111	52	937	1.0026	0.32	0.527
	Give	80	77	22	14	193	1.0149	2.14	0.490
	Hornsyld	59	55	17	9	140	1.0100	0.73	0.482
	Kolding	227	195	64	24	510	1.0021	0.14	0.462
	Vejle	733	671	196	92	1 692	1.0063	3.94	0.478
Ribe amt	Brørup	73	77	21	4	175	0.9872	1.96	0.513
	Esbjerg	487	495	124	80	1 186	1.0131	10.58	0.504
	Grinsted	214	187	45	13	459	0.9969	0.34	0.466
	Ribe	117	112	32	12	273	1.0000	0	0.489
	Varde	335	311	92	31	769	0.9983	0.14	0.481
	Vejen	45	37	4	6	92	1.0255	5.62	0.451
Haderlev amt	Haderslev	312	251	61	37	661	1.0129	8.09	0.446
Aabenraa amt	Aabenraa	216	232	61	27	536	1.0017	0.08	0.518
Sønderborg amt	Sønderborg	481	624	164	82	1 351	1.0014	0.11	0.565
Tønder amt	Tønder	111	121	23	11	266	1.0023	0.10	0.524
Total		11 323	11 175	3 042	1 418	26 959	1.0046	32.74	0.497
%		42.00	41.45	11.29	5.26				
Conscripts									
		8 968	9 098	2 074	864	21 004	1.0009	1.15	0.504
%		42.70	43.32	9.87	4.11				

*Table 7*  
Blood Group Distribution of Donors from the Isle of Samsø

	O	A	B	AB	Total	p+q+r	X <sup>2</sup>	A/O+A
Samsø	105	117	26	14	262	1.0054	0.43	0.527

This gives 5 areas, viz.

- I. Bornholm
- II. Seeland, including Copenhagen
- III. Lolland and Falster
- IV. Funen
- V. Jutland

The information concerning some of the conscripts was, however, incomplete and only permitted their allocation to the eastern or western part of Denmark, the line of division being the Great Belt (Storebælt). The blood group distribution of these conscripts is given in table 8.

*Table 8*  
Blood Group Distribution of Conscripts not Assignable to the 5 Areas

	O	A	B	AB	Total	p+q+r	X <sup>2</sup>	A/O+A
Eastern part of Denmark	4 352	4 701	1 107	474	10 634	1.0006	0.23	0.519
%	40.92	44.21	10.41	4.46				
Western part of Denmark	10 665	10 929	2 546	1 057	25 197	1.0008	0.92	0.506
%	42.33	43.37	10.10	4.20				

As already mentioned, the donor material was collected from 75 towns. The distribution within each town will be seen from the tables listing the individual areas. On Bornholm the donors from the three major towns were registered in one file, and a division by town was thus impossible (table 2). In the case of Jutland, the study was concerned primarily with the distribution within the individual counties and then between the counties mutually. This was done in order to avoid, as far as possible, overlooking

Table 9  
Survey of the Total Material

	O	A	B	AB	Total	p + q + r	X <sup>2</sup>	A/O + A
All donors	18 377	18 388	5 024	2 424	44 213	1.0053	69.05	0.500
%	41.57	41.59	11.36	5.48				
All conscripts	36 885	38 412	8 903	3 720	87 920	1.0006	2.04	0.510
%	41.95	43.69	10.13	4.23				

enclaves with a highly divergent distribution. The donor material was then divided into the same areas as the conscript material. The distribution of donors from Samsø, an island between Seeland and Jutland, which cannot be assigned to either area, is given separately (table 7).

The tables give the values from each town, the  $p + q + r$  and  $X^2$  values (Stevens' formula) as well as  $A/O + A$ .

### *Discussion and Results*

In order to investigate the topographical variation in the blood group distribution within a population, it is essential to make sure that the material compiled is representative of the population. The ideal method would be to record, in addition to the blood group, the place of residence and possibly also of birth. Furthermore, all age classes have to be represented, and the sex ratio would have to be approximately equal. Lastly, the material would have to represent a considerable proportion of the population, and it would therefore become very large.

Patient materials are not well suited, since a number of diseases are commoner in persons having given blood groups, and this entire problem is still relatively unelucidated. Moreover, the populations in the various hospitals differ within wide limits, since in several counties in Denmark the different hospitals receive preferably certain categories of disease.

Donors have been used to a great extent for this purpose, since they have already been blood grouped and since they are available in large numbers. However, they cannot be said to be representative of the population, since even large donor corps include a preponderance of uncommon blood groups, and since it must be assumed that the donors are recruited mainly from the younger age groups and from among men.

Conscripts must be assumed to be a representative section of the younger adult male population, since the distribution among those who are rejected must be expected to be the same as among those who are accepted owing to the many different causes of rejection. In Denmark, 15–20% are rejected by the medical board.

The present material of conscripts suffers the drawback that exact data regarding domicile are lacking. Since, however, the material is relatively large, the areas few, and the admixture between the areas slight, it is justifiable to regard the conscripts, with fair approximation, as being representative of the male population born in the decade 1930–1940 in the respective areas.

The donor material is well suited from the point of view of domicile, although in distribution it is not truly representative of the population.

Analysis of the donor material shows a 10% preponderance of group B and about a 20% preponderance of group AB as compared with the conscripts. This characteristic was observed both in the total series of donors and in the majority of the local corps, independent of the size of the donor corps. Therefore the  $X^2$  values (*Stevens'* formula) vary almost exclusively proportionally with factor  $2n$ .

The good internal genetic conformity within the material on the soldiers, unlike the donor material, must support the view that the B and AB values in the donor material are too high. Indeed, a number of the donor corps are forever endeavouring to procure donors with rare blood groups.

Accordingly, a comparison of the distribution between the 2 materials will give too high  $X^2$  values, when including all 4 blood groups. For this reason only groups A and O are included in the comparison. The  $X^2$  values obtained when comparing the conscript and the donor material within the 5 areas are as indicated below:

Area I	$X^2 = 3.27$
Area II	$X^2 = 0.81$
Area III	$X^2 = 0.05$
Area IV	$X^2 = 0.82$
Area V	$X^2 = 1.90$

with 1 degree of freedom in all cases.

In area I there is some difference between the frequencies in the 2 materials. This is presumably due to the fact that on Bornholm there is a considerable number of conscripts from other parts of the country, mainly from Copenhagen. Thus, as far as groups O and A are concerned, the donor material is probably more representative of the Bornholm population.



Table 10

Comparison of the Distribution of Blood Group A and O within and between the 5 Areas

	donors + conscripts O	A	donors A/O + A	conscripts A/O + A	donors + conscripts A/O + A
Area I	2 243	2 652	0.569	0.536	0.542
Area II	10 855	11 332	0.506	0.513	0.511
Area III	2 253	2 537	0.532	0.528	0.530
Area IV	4 498	4 259	0.482	0.492	0.486
Area V	20 291	20 273	0.497	0.504	0.500
Total	40 140	41 053	0.500	0.510	0.506

In areas II, III, IV, and V there is good conformity.

Table 10 lists donors and conscripts having group O and group A. The comparison between the 5 areas shows highly significant differences ( $X^2 = 57.58$  4 d.f.  $P < 0.001$ ). This gives a strong support to the supposition that variations in the ABO distribution occur in Denmark.

The distribution on the Isle of Bornholm differs greatly from that in other parts of Denmark. A comparison with *Beckman's* findings from Sweden shows good conformity between the distribution on Bornholm and that in eastern Skåne and southern Blekinge.

The blood groups of those conscripts who could only be assigned to the eastern or western part of Denmark were compared with the distribution of conscripts found in areas I + II + III and IV + V respectively. No significant differences could be demonstrated.

The donor material from Copenhagen collected by *Andersen* (1955) differs from the conscripts in area II ( $X^2 = 8.44$ , 3 d.f.,  $0.05 > P > 0.02$ ). This is mainly due to a preponderance of groups B and AB, which is, however, less marked than in the present donor material. Groups A and O show no significant differences.

A comparison of *Gürtler's* material representing all parts of Denmark with the total conscript material, shows good conformity ( $X^2 = 2.88$  3 d.f.,  $0.5 > P > 0.3$ ).

The material of *Henning Pedersen* (1961) comprises conscripts called up 1946–1956 recorded after their birthplace and thus gives the distribution in Denmark 25–35 years ago, while the present material illustrates the distribution 2–7 years ago. A comparison between the 2 materials shows

*Table 11*  
Gene Frequencies in the Conscript Material

Conscripts	p	q	r
Area I	0.2943	0.0770	0.6292
Area II	0.2795	0.0746	0.6460
Area III	0.2882	0.0796	0.6322
Area IV	0.2670	0.0726	0.6604
Area V	0.2748	0.0725	0.6527
Total material	0.2782	0.0746	0.6472

the same tendencies as far as the geographical variations are concerned and no conspicuous differences can be demonstrated.

A survey of the total material shows that, broadly speaking, the frequency of group A decreases and the frequency of group O increases from east to west. There is also a decrease, but less marked, of group B, which seems to be most frequent on Lolland and Falster, a phenomenon which might be due to the immigration from Poland to these islands half a century ago. In Poland group B has a frequency of about 20% (*Mourant et al.*, 1958).

### *Summary*

A study comprising 87,920 conscripts and 44,213 blood donors was undertaken to investigate the geographical variation in the distribution of the ABO blood groups in Denmark.

No major differences could be demonstrated. The Isle of Bornholm showed the greatest deviation from the mean distribution. Analysis of the donor material shows a 10% preponderance of group B and a 20% preponderance of group AB as compared with the conscripts.

### *Zusammenfassung*

Die ABO-Blutgruppen von 87 920 Rekruten und 44 213 Blutspendern wurden registriert, um geographische Variationen in der Verteilung der ABO-Blutgruppen in Dänemark zu untersuchen. Die Unterschiede sind gering. Die Rekruten und Blutspender von der Insel Bornholm zeigen in der Häufigkeitsverteilung ihrer Blutgruppen der durchschnittlichen Verteilung des Landes gegenüber die größte Diskrepanz.

Bei den Blutspendern hat man eine 10% höhere B-Häufigkeit und eine 20% höhere AB-Häufigkeit verglichen mit den Häufigkeiten der Rekruten gefunden.

### Résumé

87 920 recrues et 44 213 donneurs de sang ont été examinés afin de se faire une idée de la distribution géographique des groupes ABO au Danemark. Les différences sont insignifiantes. Les habitants de l'île de Bornholm montraient la plus grande déviation de la moyenne du pays entier. Chez les donneurs de sang, la fréquence du groupe B est de 10% plus grande et celle du groupe AB de 20% par rapport à la fréquence observée chez les recrues.

### ACKNOWLEDGMENTS

I wish to thank Mr. *Tage Carstensen*, President of "Danmarks Frivillige Bloddonor-korps", and the secretaries of the local corps for valuable help in collecting the data of the blood donors. Furthermore thanks are due to Mr. *Arne Nielsen*, actuary, for help with the statistical problems.

### REFERENCES

- Andersen, S.B.*: Blodtypefordelingen i København. Ungeskr. Laeg. 21: 932-933 (1955)  
*Beckman, L.*: A Contribution to the physical anthropology and population genetics of Sweden. *Hereditas* 45: 1-189 (1959).  
*Bernstein, F.*: Fortgesetzte Untersuchungen aus der Theorie der Blutgruppen. *Z. indukt. Abstamm.- u. Vererb.-Lehre*, 56: 233-272 (1930).  
*Freuchen, I.* cit. from: *Madsen, T.; Engle, E.T.; Jensen, C. and Freuchen, I.*: Blood grouping and poliomyelitis. *J. Immunol.* 30: 213-219 (1936).  
*Gürtler, H.*: Personal communication (1960).  
*Jordal, K.*: Blood-grouping in a blood bank by the Eldon method. *Danish med. Bull.* 2: 40 (1955).  
*Pedersen, Henning*: The distribution of the ABO-bloodgroups in the Danish population. *Acta genet.* 11: 65-84 (1961).  
*Rosin, S.*: Die Verteilung der ABO-Blutgruppen in der Schweiz. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch.* 31: 17-127 (1956).  
*Sørensen, K.H.*: Peptic ulcer and the ABO blood group system. *Danish med. Bull.* 4: 45-47 (1957).  
*Statistical Yearbook* 63: (1959).  
*Stevens, W.L.*: Statistical analysis of the ABO blood groups. *Hum. Biol.* 22: 191-217 (1950).

Author's adress: E. Goldschmidt, Universitetets Arvebiologiske Institut, 14 Tagensvej, Copenhagen N (Denmark).



# Biologia Neonatorum

Neo-Natal Studies – Etudes Néo-Natales  
Zeitschrift für die Biologie des Neugeborenen

Publié sous les auspices du Centre International de l'Enfance

## EDITOR

A. MINKOWSKI, Paris (France)

## CO-EDITORES

A. BALLABRIGA, Barcelona (España)

N. KRETSCHMER, Palo Alto, Cal. (U.S.A.)

W. BLANC, New York, N.Y. (U.S.A.)

J. LIND, Stockholm (Sverige)

A. H. PARMELEE, Jr., Los Angeles, Calif. (U.S.A.)

## REDACTORES

J. ALVAREZ DE LOS COBOS, Mexico (Mexico)

F. LINNEWEH, Marburg/Lahn (Deutschland)

F. BAMATTER, Genève (Suisse)

R. A. McCANCE, Cambridge (England)

H. L. BARNETT, New York, N.Y. (U.S.A.)

A. MONCRIEFF, London (England)

H. BROKMAN, Warszawa (Polska)

J. J. MURTAGH, Buenos Aires (Argentina)

R. DAY, New York, N.Y. (U.S.A.)

H. NAGAI, Kyoto (Japan)

R. DEBRÉ, Paris (France)

A. PEIPER, Leipzig (Deutschland)

G. DE TONI, Genova (Italia)

E. POTTER, Chicago, Ill. (U.S.A.)

G. FANCONI, Zürich (Schweiz)

C. E. RÄIHÄ, Helsinki (Finland)

H. FLAMM, Wien (Österreich)

I. SCHULMAN, Chicago, Ill. (U.S.A.)

A. GIROUD, Paris (France)

C. A. SMITH, Boston, Mass. (U.S.A.)

A. HOTTINGER, Basel (Schweiz)

B. TASSOVATZ, Beograd (Yugoslavia)

J. H. P. JONXIS, Groningen (Nederland)

Bo VAHLQUIST, Uppsala (Sverige)

P. KARLBERG, Stockholm (Sverige)

S. VAN CREVELD, Amsterdam (Nederland)

E. KERPEL-FRONIUS, Pécs (Magyarország)

J. VESTERDAL, København (Danmark)

M. LACOMME, Paris (France)

J. WALKER, Dundee (Scotland)

M. LELONG, Paris (France)

H. WILLI, Zürich (Schweiz)

S. Z. LEVINE, New York, N.Y. (U.S.A.)

ARVO YLPPÖ, Helsinki (Finland)

E. LÉVY-SOLAL, Paris (France)

## SECRETARII

R. RENOIR, Paris (France)

O. BONNEL, Paris (France)

1 number of 48 pages is published quarterly. 1 volume consists of 4 numbers and costs Swiss francs 25.-/ US \$ 6.- (postage included).

1 fascicule de 48 pages paraît trimestriellement. 4 fascicules forment 1 volume et coûtent fr. s. 25.-/US \$ 6.- (port inclus).

Vierteljährlich erscheint 1 Heft zu 48 Seiten. 4 Hefte bilden einen Band zum Preise von sFr. 25.-/ US \$ 6.- (einschließlich Porto).

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK



# Annals of Human Genetics

Vol. 24, No. 4

Edited by L. S. PENROSE

December 1960

A genetical study of the variation in ABH secretion. C. A. CLARKE, R. B. MCCONNELL and P. M. SHEPPARD

Size of families containing twins. A. W. F. EDWARDS

A method of estimating frequencies using the negative binomial distribution.  
A. W. F. EDWARDS

A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Editorial comment. L. S. P.

A further genetically determined transfer invariant in man. H. HARRIS, D. G. PENINGTON, ELIZABETH B. ROBSON and C. R. SCRIVER

Smoking and PTC sensitivity. A. FREIRE-MAIA

Factors in the causation of persistent ductus arteriosus. P. E. POLANI and M. CAMPBELL

A theory of DNA replication. L. S. PENROSE

The rate of spontaneous sex-linked mutations and the doubling dose in man. O. FROTA-PESSOA and P. H. SALDANHA

On the stability of haemoglobin gene frequencies in West Africa. D. F. ROBERTS and A. E. BOYO

## REVIEWS

*Subscription price 100s. net per volume. Single issues 30s. plus postage, 7d. inland, 4d. overseas.*

**CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS**

*Bentley House, 200 Euston Road, London, N.W.1, England*

L/Ag 12

# EUGENICS QUARTERLY

September 1960

Vol. 7, No. 3

## Contents

*Premarital Pregnancy in the United States*, THOMAS P. MONAHAN

*Biologic Concepts of Sex and Reproduction*, SHELDON J. SEGAL

*A Quarter Century in the Natural Sciences*, WARREN WEAVER

### Periodical Reviews

*Genetics*, CHARLES M. WOOLF

*Book Reviews*

*Population*, LEIGHTON VAN NORT

### EDITORIAL BOARD

Frederick Osborn, *Chairman*

C. Nash Herndon, M.D.

Frank Lorimer

*Consulting Editors*: JAN BÖÖK, M.D., F. CLARKE FRASER, M.D.

CLYDE V. KISER, LEIGHTON VAN NORT, L. D. SANGHVI, JEAN SUTTER, M.D.

Published by AMERICAN EUGENICS SOCIETY

230, Park Avenue, New York, N. Y.

Subscription: \$5.00; membership \$5.00 (foreign \$2.50)

L/Ag 13



SOEBEN ERSCIEN:

Dr. med. Dr. phil. NIKOLAUS PETRILOWITSCH

Privatdozent für Psychiatrie und Neurologie an der Universität Mainz

# Abnorme Persönlichkeiten

«Am Ende allen Bemühens, die Menschen in Typen einzufangen, steht wieder die einmalige Person, die in keine Regel, kein Schema, keine Ordnung hineinpaßt. Aber die Praxis verlangt jedesmal wieder den Versuch, sich auf einen Typus festzulegen.» Kurt Kolle

184 p., 1960. sFr. 30.—

(Bibliotheca Psychiatrica et Neurologica Fasc. 111)

## ALLGEMEINER TEIL:

Der Persönlichkeitsbegriff – Der Normbegriff  
– Die Anlage-Umwelt-Problematik und der entwicklungspsychologische Aspekt – Neurosen und abnorme Persönlichkeiten – Die typologische Fragestellung

## SPEZIELLER TEIL:

Hyperthymische und expansive Persönlichkeiten – Depressive Persönlichkeiten – Asthenische Persönlichkeiten – Stimmungs-labile und explosible Persönlichkeiten – Selbstunsichere Persönlichkeiten – Geltungssüchtige Persönlichkeiten – Willenlose Persönlichkeiten – Fanatische und paranoische Persönlichkeiten – Anankastische Persönlichkeiten – Gemütlose Persönlichkeiten – Abnorme Persönlichkeitsentwicklungen – a) Asthenische Entwicklungen – b) Hypochondrische Entwicklungen – c) Paranoische Entwicklungen – Therapeutische Ausblicke – Namensverzeichnis



S. KARGER BASEL — FREIBURG i. Br. — NEW YORK



# Haemophilie B

Genetische, klinische und gerinnungsphysiologische Aspekte  
(Untersuchungen an einem weitverbreiteten Bluterstamm)

## Hemophilia B

Genetics, Hematology and Clinical Aspects  
(Investigation on a Wide-Spread Kindred of Hemophiliacs)

von

J. K. MOOR-JANKOWSKI,  
H. J. HUSER, S. ROSIN, G. TRUOG,  
MARIA SCHNEEBERGER, M. GEIGER

VIII + 234 S., 14 Abb., 32 Tab., 7 Tafeln sFr. 34.-

Separatum Vol. 7, No. 4 et Vol. 8, No. 1 «Acta Genetica et Statistica Medica»

In der vorliegenden Arbeit sollen die genetischen, die klinischen und die gerinnungsphysiologischen Aspekte der Haemophilie B am Beispiel eines weitverbreiteten Bluterstammes erörtert werden. Der dabei untersuchte Stamm der Bluter von Tenna, Graubünden, Schweiz, läßt sich über mehr als drei Jahrhunderte und 13 Generationen auf ein Stammelternpaar zurückverfolgen, dessen Nachfahren mit 3072 Personen weitgehend vollständig erfaßt werden konnten. Die genaue Aufarbeitung dieses Materials anhand der Originalquellen und unter Quellenangabe, die tabellarische Zusammenstellung der genetischen, genealogischen, klinischen und gerinnungsphysiologischen Daten sowie die graphische vollständige Wiedergabe der Nachfahrentafel bildet mit Ausblicken auf die sich ergebende weitere Fragestellung den Hauptteil dieses Buches. – In einem zweiten Abschnitt erfolgt sodann auf Grund des gegebenen Materials eine Berechnung der Fertilität und der Sterblichkeit im untersuchten Bluterstamm. – Ein dritter Abschnitt widmet sich schließlich vorwiegend der Besprechung der klinischen Merkmale der vorliegenden Haemophilie B und bringt sie in Zusammenhang mit den Ergebnissen der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen, welche in extenso zusammengestellt werden. Nach der Prüfung der Frage allfälliger Genkoppelungen wird schließlich in diesem Abschnitt ein Überblick über den heutigen Stand der Genetik der Gerinnungsfaktoren gegeben und so versucht, die am Beispiel der Haemophilie B durchgeführten Untersuchungen in einem weiteren Zusammenhang zu fassen.

BASEL (Switzerland)

S. KARGER

NEW YORK